UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE - III

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1971 N° 43

NEPHROPATHIES HÉRÉDITAIRES

(à propos de 4 observations de Syndrômes Néphrotiques Familiaux "Tardifs")

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

par

Jean-Francis BERTHIER

Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury :

MM. SOREL — Président

DALOUS

REGNIER — Assesseurs

ROCHICCIOLI — Assesseurs

CENTRE D'ÉDITION DE LA FÉDÉRATION DES ÉTUDIANTS DU CORPS DE SANTÉ

Chirurgie Dentaire (A. C. E. C. D. T.) — Médecine (A. C. E. M. T.) — Pharmacie (A. E. P. T.)

22, rue Croix-Baragnon - TOULOUSE - Siège Social : 20, rue Ozenne - Tél. 52.79.98 - C. C. P. Toulouse 956.31

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE - III

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1971 N° 43

NEPHROPATHIES HÉRÉDITAIRES

(à propos de 4 observations de Syndrômes Néphrotiques Familiaux "Tardifs")

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

par

Jean-Francis BERTHIER

Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM. SOREL — Président

DALOUS

REGNIER — Assesseurs

ROCHICCIOLI — Assesseurs

CENTRE D'ÉDITION DE LA FÉDÉRATION DES ÉTUDIANTS DU CORPS DE SANTÉ

Chirurgie Dentaire (A. C. E. C. D. T.) — Médecine (A. C. E. M. T.) — Pharmacie (A. E. P. T.)

22, rue Croix-Baragnon - TOULOUSE - Siège Social : 20, rue Ozenne - Tél. 52.79.98 - C. C. P. Toulouse 956.31

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

II8, route de Narbonne

3I - TOULOUSE

T A B L E A U D U P E R S O N N E L

UNITES MEDICALES

Président de l'Université : Monsieur LARENG

1er Vice-Président : Monsieur MATHIS

Directeur de l'Unité des
Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN : Monsieur MONNIER

Directeur de l'Unité des
Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL : Monsieur ENJALBERT

Doyens honoraires : MM. LAZORTHES, GORSE, CALVET, BRUSTIER

Professeurs honoraires : MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DULUCQ

- Clinique Médicale et Cardiologique	MM. DARDENNE
- Clinique Médicale Sud	GADRAT
- Clinique Chirurgicale	FICAT
- Clinique Chirurgicale et Gynécologie	POULHES
- Clinique Chirurgicale B et du Cancer	GRIMOUD
- Clinique Chirurgicale infantile et orthopédie	PASQUIE
- Clinique Chirurgicale orthopédique et traumatologie	RIEUNAU
- Clinique de Cbirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT
- Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
- Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
- Clinique des maladies infectieuses	ARMENGAUD Max
- Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
- Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
- Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES G.
- Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
- Clinique obstétricale	PONTONNIER

- Clinique odonto-stomatologique	MM. CADENAT
- Clinique ophtalmologique	N...
- Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
- Clinique de pneumo-phtisiologie	DELAUDE
- Clinique rhumatologique	RUFFIE René
- Accouchement et obstétricie sociale	MONROZIES
- Anatomie	BASTIDE
- Anatomie pathologique	FABRE Jacques
- Anesthésie et réanimation	LARENG Louis
- Bactériologie et virologie	Mme ENJALBERT
- Biophysique médicale A	MM. AUVERGNAT
- Biophysique médicale B	BRU
- Chimie biologique	VALDIGUIE Paul
- Electro radiologie	MARQUES
- Embryologie générale	BROUSSY Jean
- Hématologie	RUFFIE Jacques
- Histologie	BIMES
- Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	N...
- Cardiologie clinique et expérimentale	N...
- Hygiène et médecine sociale	MONNIER
- Immunologie	DUCOS
- Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
- Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
- Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
- Pathologie médicale	RIBAUT
- Physiologie	LAPORTE Yves
- Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
- Sémiologie et clinique médicale	LAPORTE Jacques
- Thérapeutique	DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

- Histologie et Embryologie	MM. GUILHEM
- Anatomie pathologique	BOUISSOU
- Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
- Histologie et embryologie	PLANEL
- Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
- Pathologie médicale	BOULARD
- Physiologie	MONTASTRUC
- Physiologie	BESSOU
- Physique médicale	COMMANAY
- Pneumo-phtisiologie	MIGUERES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

- Anatomie pathologique	MM. FABRE Jean
- Bactériologie, parasitologie, virologie	Mme LARENG M.B.
- Biochimie médicale	MM. VALDIGUIE Pierre
- Chirurgie générale	GEDEON
- Chirurgie générale	SARRAZIN

- Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	MM. ESCHAPASSE
- Electro-radiologie	PONS
- Electro-radiologie	ROULLEAU
- Médecine générale et thérapeutique	BOLLINELLI
- Ophtalmologie	DEODATI
- Pédiatrie	DALOUS
- Neuro-chirurgie	ESPAGNO Jacques
- Médecine générale et thérapeutique	SUC
- Pédiatrie	REGNIER
- Médecine générale	RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

- Carcinologie	MM. ESTRADE
- Médecine générale et thérapeutique	BES
- Pathologie expérimentale	GLEIZES
- Médecine générale	ARLET Jacques
- Dermatologie, Vénéréologie	DUPRE
- Thérapeutique	DENARD
- Physiologie	GERAL J.Pierre
- Cardiologie	BOUNHOURE
- Thérapeutique, réanimation médicale, rééducation fonctionnelle et Hydrologie	SALVADOR M.
- Radiologie	COMBES Pierre
- Pneumo-phtisiologie	ALBAREDE J.L.
- Pédiatrie génétique médicale	ROCHICCIOLI P.
- Chirurgie générale	ESCAT Jean
- Chirurgie générale	COSTAGLIOLA
- Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconstructive	UTHEZA Guy
- Urologie	PONTONNIER F.
- Histologie, embryologie, cytogénétique	SOLEILHAVOUP
- Biophysique	GUIRAUD Robert
- Physiologie	PAGES Bernard
- Parasitologie	LARROUY
- Immunologie, Hématologie, Maladies du sang	BIERME Robert
- Anatomie et organogénèse	JUSKIEWENSKI S.
- Médecine interne	FEDOU Robert
- Médecine générale	RASCOL

AGREGES

- Médecine générale	MM. CALAZEL
- Médecine générale	LE TALLEC
- Chirurgie générale	GAUBERT
- Médecine légale	GREZES-RUEFF
- Neurologie et psychiatrie	GAYRAL
- Ophtalmologie	BEC

AGREGES LIBRES

- Chirurgie générale	MM. SOUQUET
- Pathologie chirurgicale	DIEULAFE
- Obstétrique	ESPAGNO G.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

- Psychiatrie	M. LABOUCARIE

Secrétaire général de l'Université : M. PRINEAU J.P.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du I2 mai I89I)

A MES PARENTS

Avec toute ma reconnaissance et toute
mon affection

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. SOREL
Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture
Officier de la Légion d'Honneur

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous vous prions d'agréer l'expression de notre profonde gratitude et de nos sentiments les plus respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur A. DALOUS
Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions très respectueusement pour la sollicitude que vous nous avez toujours témoignée et pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Monsieur le Professeur C. REGNIER
Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse. Nous tenons à vous exprimer notre respectueuse déférence.

Monsieur le Professeur P. ROCHICCIOLI
Maître de Conférences Agrégé de Pédiatrie
Génétique Médicale

Nous apprécions la haute qualité de votre enseignement. Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Ph. BARTHE
Chef de clinique
Assistant des Hôpitaux

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse
Pour vos précieux conseils et votre aide dans
l'élaboration de ce travail, nous vous prions
d'accepter nos sincères remerciements et l'expression
de notre profonde reconnaissance

A Monsieur M. ROLLAND
Interne des Hôpitaux

En témoignage de notre reconnaissance pour l'aide
qu'il nous a apportée dans l'élaboration de ce
travail.

PLAN D'ETUDE

I - INTRODUCTION

II - ESSAI DE CLASSIFICATION DES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES

III - REVUE GENERALE DES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES :

A - ATTEINTES RENALES SECONDAIRES A DES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME

B - TUBULOPATHIES HEREDITAIRES PRIMITIVES

C - MALADIES KYSTIQUES HEREDITAIRES DU REIN

D - NEPHROPATHIES HEREDITAIRES EVOLUANT VERS L'INSUFFISANCE RENALE GLOBALE

E - SYNDROMES NEPHROTIQUES HEREDITAIRES

IV - LE SYNDROME NEPHROTIQUE FAMILIAL A DEBUT TARDIF :

A - HISTORIQUE

B - OBSERVATIONS PERSONNELLES

C - TABLEAU DE RECENSEMENT DES CAS PUBLIES DANS LA LITTERATURE

D - CARACTERES PRINCIPAUX ET COMMENTAIRES

V - CONCLUSION

I - INTRODUCTION

La littérature pédiatrique, tend à faire une place de plus en plus grande aux observations de néphropathies héréditaires.

Au cours des dernières années, une meilleure connaissance des mécanismes génétiques et pathogéniques concourant au déterminisme de ces atteintes rénales familiales, a permis en partie leur individualisation et leur classification.

Dans les services de Médecine Infantile (Pr SOREL) et des Maladies de la Première Enfance (Pr BARDIER) du C.H.U. de Toulouse, nous avons pu observer une dizaine de cas de néphropathies héréditaires parmi lesquels nous avons choisi quatre observations de syndrôme néphrotique familial à début tardif.

Le but de ce travail est d'essayer de faire, tout d'abord, une revue générale des néphropathies héréditaires observées chez l'enfant, en envisageant succinctement pour chaque type de néphropathie, ses aspects cliniques, anatomo-pathologiques et surtout étio-pathogéniques.

Puis, à partir des cas recensés dans la littérature, nous étudierons plus précisément, le syndrôme néphrotique familial à début tardif, dont nous illustrerons l'étude par la présentation de nos observations personnelles.

II - CLASSIFICATION DES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES

Depuis très longtemps, certaines altérations du rein semblaient être héréditaires (XIXe siècle). Cependant, jusqu'en I962, seules deux néphropathies étaient individualisées : la néphrite héréditaire décrite la première fois en I873 par VAN SAMELSOHN et la polykystose rénale héréditaire.

L'intérêt porté aux études génétiques depuis une quinzaine d'années, a permis d'isoler et de définir de nouvelles néphropathies héréditaires dont le nombre n'a cessé d'augmenter, jusqu'à dépasser trente aujourd'hui.

Plusieurs tentatives de classification ont été proposées ; certaines basées essentiellement sur la clinique (hématurie familiale par exemple), d'autres sur les lésions anatomiques (par exemple : glomérulites, néphrites interstitielles ou pyélonéphrites familiales). Il en résultait la plupart du temps une grande confusion; de plus, ces classifications trop sélectives ne permettaient pas d'y inclure les nombreuses formes cliniques et anatomo-pathologiques décrites ça et là.

En I962, WHALEN et Mc INTOSH tentent une classification en cinq groupes des néphropathies héréditaires connues, mais les auteurs soulignent les imperfections de leur classement; certaines maladies devant figurer nécessairement dans plusieurs catégories à la fois.

Ils utilisent divers critères pour bâtir leur classification :

- Un critère fonctionnel pour le groupe I : anomalies tubulaires rénales.

- Un critère morphologique et anatomique pour le groupe II : anomalies du développement anatomique des reins.

- Un critère histologique pour le groupe III intitulé : maladies rénales héréditaires de type néphrétique.

- Un critère mécanique pour le groupe IV : lithiases héréditaires.

- Le groupe V est intitulé : divers.

Cette classification très complète, mais bâtie sur des critères trop sélectifs, présentait le même défaut que les précédentes.

Aussi, en 1963, PERKOFF réalisa un essai de classification moins sélective des maladies rénales familiales, en regroupant les néphropathies sur des bases plus simples, cliniques, biologiques et anatomiques.

En 1967, PERKOFF complèta sa classification et la divisa en quatre groupes :

- Le premier groupe comprenait toutes les néphropathies diffuses où l'atteinte rénale était primordiale mais non exclusive ; une connaissance incomplète de leur pathogénie ne permettait pas leur individualisation. Ce vaste groupe se divisait en deux parties :

  . Néphropathies non kystiques

  . Néphropathies kystiques parmi lesquelles le SNF.

- Le deuxième groupe classait toutes les altérations fonctionnelles héréditaires du rein en trois sous-groupes :

  . Altérations touchant le tube proximal

  . Altérations touchant le tube distal

  . Altérations tubulaires non spécifiques.

- Enfin deux groupes mineurs suivaient :

  . l'un comprenait les atteintes rénales secondaires à des maladies héréditaires extra-rénales.

. l'autre rassemblait les malformations et les tumeurs héréditaires du rein et des voies excrétrices.

A la même époque, en Allemagne, ZWEYMULLER divise schématiquement les néphropathies héréditaires en glomérulopathies héréditaires et tubulopathies héréditaires parmi lesquelles, les tubulopathies primitives sélectives ou généralisées, et les tubulopathies secondaires à un trouble métabolique extra-rénal.

Enfin, en 1970, ROYER propose un essai de classification des néphtopathies héréditaires en cinq groupes. En introduction, l'auteur souligne l'importance numérique du problème ; puisque approximativement, une maladie rénale grave sur dix, observéeschez l'enfant, est de nature héréditaire ; et, il exclue des néphropathies héréditaires proprement dites, la pathologie embryofoetale acquise du rein et des voies excrétrices d'une part, les anomalies observées au cours de certaines aberrations chromosomiques d'autre part.

Le vaste groupe I de PERKOFF, est scindé par l'auteur en trois groupes, bien distincts, dont celui des syndrômes néphrotiques, au sein duquel est individualisé le syndrôme Néphrotique familial "tardif".

Le groupe IV de la classification de PERKOFF, concernant les malformations réno-urinaires familiales, est discuté par l'auteur, la nature exclusivement héréditaire de ces cas "familiaux" n'étant pas évidente.

Cette classification de ROYER et coll. semble être actuellement la plus logique et la plus pratique ; elle permet de situer d'une manière précise le syndrôme néphrotique familial parmi l'ensemble des néphropathies héréditaires.

Nous adopterons cette classification ; en nous proposant de faire une rapide mise au point sur chacune des maladies rénales énumérées.

Les cinq groupes seront envisagés dans l'ordre suivant :

I - ATTEINTES RENALES SECONDAIRES A DES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME.

II - TUBULOPATHIES HEREDITAIRES PRIMITIVES.

III - MALADIES KYSTIQUES HEREDITAIRES DES REINS.

IV - NEPHROPATHIES HEREDITAIRES EVOLUANT VERS L'INSUFFISANCE RENALE GLOBALE.

V - SYNDROMES NEPHROTIQUES : parmi lesquels le Syndrôme Néphrotique familial tardif dont nous illustrerons l'étude par la présentation de nos observations personnelles.

Il convient de rappeler en préambule, que "maladie héréditaire" signifie affection transmise et transmissible suivant les lois de l'hérédité, c'est-à-dire liée à une anomalie génique.

Aussi, si la nature familiale de certaines néphropathies est indiscutable, leur origine héréditaire n'est pas obligatoire et des néphropathies familiales peuvent être acquises.

Comme nous le verrons, certaines maladies incluses dans cette classification posent ce problème nosologique : leur nature exclusivement héréditaire, bien que probable, n'étant pas certaine.

III - REVUE GENERALE DES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES

A - NEPHROPATHIES SECONDAIRES A DES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME

De nombreuses maladies héréditaires du métabolisme, consécutives à une enzymopathie non spécifiquement rénale, peuvent entraîner indirectement une atteinte rénale. Dans la majorité des cas, la néphropathie s'exprime par une insuffisance tubulaire, la participation glomérulaire demeurant contingente ou n'intervenant qu'à long terme.

I - MALADIES INTERESSANT LE METABOLISME DES GLUCIDES

a) La galactosémie congénitale : liée à l'absence ou à l'inactivité d'une enzyme, la galactose I, phosphate uridyl transférase, est une maladie par erreur innée du métabolisme.

- Sur le plan génétique, il est admis que le déficit enzymatique est déterminé par un gène transmis sur le mode autosomique récessif.

- En plus de la méliturie (galactosurie), cette maladie s'accompagne d'une protéinurie, l'élimination portant surtout sur les globulines, ce qui suggère une origine tubulaire.

Cette souffrance du tube rénal se manifeste presque constamment par une hyperamino-acidurie prédominant sur les acides aminés neutres à courte chaine. L'on note parfois, une acidose tubulaire avec

hypokaliémie, en particulier chez le nourrisson (HOLZEL).

Il est admis depuis les travaux de HOLZEL, que les manifestations de la maladie résultent de l'accumulation du galactose 1 phosphate dans les cellules. Toutefois, selon HERS, le galactose est transformé en galactitol sous l'effet d'une aldose-réductase. Le galactitol jouerait un rôle dans la pathogénie des troubles, et notamment dans l'apparition de l'anomalie fonctionnelle du rein qui serait secondaire à son accumulation dans les cellules tubulaires.

Cette atteinte rénale disparaît très vite en régime sans galactose.

b) L'intolérance héréditaire au fructose : est une affection liée à un défaut de l'aldolase hépatique ; essentiellement de la 1 phospho-fructaldolase.

Cette erreur innée du métabolisme se transmet probablement sur un mode autosomique récessif, une transmission dominante à pénétrance variable ne pouvant être totalement exclue dans certains cas.

L'atteinte rénale est constante ; l'on note :

- une méliturie (fructosurie) modérée et intermittente
- une hyperaminoacidurie globale, inconstante
- une protéinurie constante de type tubulaire

Cette souffrance rénale semble dépendre de l'accumulation du fructose 1 phosphate au niveau du tube rénal. Le régime sans fructose supprime d'ailleurs les troubles fonctionnels rénaux.

c) Glycogénose (type FANCONI - BICKEL) : cette variété de glycogénose hépato-rénale particulière, se transmet selon le mode autosomique récessif. Le déficit enzymatique est inconnu pour le moment. Cette affection est responsable d'une tubulopathie complexe qui a pour substratum organique une surcharge glycogénique des tubes. Les fonctions glomérulaires semblent peu touchées.

Ces trois erreurs innées du métabolisme des glucides, sont donc responsables d'une atteinte rénale comparable : tubulopathie de type proximal prédominant, par surcharge glucidique.

2 - MALADIES INTERESSANT LE METABOLISME DES AMINO-ACIDES

a) La cystinose : cette affection héréditaire d'évolution fatale atteint surtout le nourrisson et le jeune enfant.

- Elle se transmet selon le mode récessif autosomique
- Elle est caractérisée par des dépôts généralisés de cystine ; sa durée évolutive dépend en premier lieu de l'atteinte rénale.
- L'aspect clinique habituel de la cystinose est celui d'une néphropathie à insuffisance tubulaire prédominante, responsable d'une hypotrpphie rapidement majeure. Elle est chez l'enfant, la cause principale du syndrôme de de TONI-DEBRE-FANCONI associant :
  - protéinurie de type tubulaire
  - glucosurie normo-glycémique
  - hypophosphatémie
  - acidose
  - défaut de concentration des urines
  - hypokaliémie avec kaliurie élevée
  - hyperamino-acidurie de type généralisée avec amino-acidémie normale.

Le diagnostic repose sur la découverte des cristaux de cystine dans le cristallin, sur un frottis de moelle osseuse ou sur des pélèvements biopsiques du foie, du rein ou de ganglions.

Les lésions rénales prédominant sur le tube proximal au début, évoluent ultérieurement vers une atteinte glomérulaire irréversible, responsable d'une insuffisance rénale fatale.

- Sur le plan histologique, la néphropathie de la cystinose se présente sous des aspects variables :
  - au début : soit rein normal, soit atrophie du tubule proximal.

. tardivement : atteinte glomérulo-tubulo-interstitielle globale avec reins atrophiés.
La surcharge en cystine y est très variable.

- La pathogénie de la maladie est encore inconnue ; le siège du bloc métabolique et sa nature restent obscurs. Le processus fondamental intéresserait la conversion de la cystine en cystéine du fait d'un déficit en cystine-réductase ; l'accumulation de cystine inhiberait l'ensemble des processus enzymatiques "SH-dépendant".

- Le mécanisme de l'atteinte rénale est aussi mal précisé, la surcharge cystinique très variable, ne semble pas avoir de rapport direct avec l'intensité des lésions rénales.

- Il est actuellement possible de déceler parfois les hétérozygotes par le dosage de la cystine dans les leucocytes.

Le traitement consistant en vitamine D, potassium, acide ascorbique, pénicillamine et régime pauvre en méthionine, ne peut que retarder l'évolution inéluctable vers l'insuffisance rénale globale.

b) La Tyrosinose, se transmet probablement suivant le mode autosomique récessif ; le taux de consanguinité est élevé. Dans quelques cas, le tableau clinique est celui d'un ictère grave néonatal, rapidement fatal.

Le plus souvent, la maladie se présente comme une cirrhose congénitale avec hépatomégalie et installation secondaire d'une tubulopathie généralisée n'évoluant jamais vers une insuffisance rénale globale. L'on note :

- polyurie, glucosurie rénale normo-glycémique
- hyperaminoacidurie globale, acidose, hypokaliémie
- rachitisme vitamino-résistant.

Une tyrosinurie massive et l'excrétion urinaire des dérivés de la tyrosine permettent le diagnostic.

- Le substratum histo-chimique de la néphropathie tyrosinémique est mal connu. Les rares données de la littérature font état d'une altération des tubes proximaux qui sont élargis avec aplatissement de la bordure épithéliale et parfois épaississement des basales.

- Cette affection est due à un défaut d'activité de la pOH phénylpyruvique-oxydase.

c) L'oxalose : est une affection héréditaire qui se transmet probablement suivant le mode récessif autosomique.

Le début clinique se fait le plus souvent chez l'enfant ; il se traduit par des accidents de lithiase urinaire à calculs d'oxalate de calcium. L'examen du sédiment urinaire montre une pyurie presque constante.

L'évolution est variable ; elle se fait le plus souvent en quelques années vers l'insuffisance rénale progressive avec néphrocalcinose. Le diagnostic repose sur l'hyperoxalurie et la découverte de cristaux d'oxalate de calcium dans la moelle osseuse ou à la biopsie rénale ce qui met en évidence la généralisation de la surcharge.

Dans l'étude des tubulopathies par maladie métabolique, l'oxalose occupe une place restreinte ; les signes de souffrance tubulaire sont inconstants etsouvent masqués par la sémiologie lithiasique.

Sur le plan histologique : les lésions constatées dans les reins semblent initialement prédominer sur les tubes et dans le tissu interstitiel (tubes dilatés, remplis de cristaux d'oxalate) ; secondairement, formations lithiasiques et apparition d'une insuffisance glomérulaire (hyalinose centripète).

Le trouble métabolique porterait sur l'une des réactions de transformation de la glycine.

Ces trois maladies héréditaires touchant le métabolisme des acides aminés sont donc responsables d'une tubulopathie initiale avec pour la cystinose et l'oxalose, évolution vers une atteinte glomérulaire grave.

3 - MALADIES METABOLIQUES DIVERSES

a) La maladie de Wilson, liée à une erreur congénitale du métabolisme du cuivre ; se transmet selon le mode récessif autosomique, avec un taux de consanguinité atteignant 46,7 %.

L'anomalie enzymatique précise reste inconnue pour l'instant. Cette maladie se traduit essentiellement par des troubles neurologiques, une atteinte hépatique, une pigmentation cornéenne et des stigmates biologiques pathognomoniques : déficit en ceruloplasmine, augmentation du cuivre libre, hypercuprurie.

- Les signes rénaux sont peu importants et très inconstants chez l'enfant ; ils se traduisent par une atteinte tubulaire : une hyperaminoacidurie généralisée est le signe le plus fréquent ; plus rarement, on note : une glucosurie, une protéinurie, une acidose tubulaire, une hyperuricosurie, une ostéopathie hypophosphatémique.

- Le substratum de la néphropathie wilsonienne est constitué par des dépôts de cuivre intéressant essentiellement les noyaux des cellules tubulaires du tube proximal (REYNOLDS). La topographie de ces lésions explique parfaitement la séméiologie biologique proximale réalisée par la tubulopathie wilsonienne.

- Dans un seul cas, KARK décrivit : "une atrésie de la portion initiale du tube proximal et une réaction inflammatoire avec fibrose entourant le tube proximal à son origine".

- Ces lésions ne seront plus jamais retrouvées, notamment par GILSANZ sur trois ponctions biopsies du rein.

- Tous ces signes rénaux, quand ils existent, témoignent d'une atteinte tubulaire complexe dont la pathogénie demeure encore confuse (trouble de la réabsorption tubulaire proximale, lié à la surcharge cuprique ?).

b) La Drépanocytose : est une anémie hémolytique constitutionnelle s'accompagnant d'une anomalie qualitative de l'hémoglobine ; elle se transmet selon un mode intermédiaire entre la dominance et la récessivité, les hétérozygotes étant porteurs non anémiques, tandis que les homozygotes présententune anémie hémolytique parfois sévère. Le diagnostic de certitude se fait par l'examen qualitatif de l'hémoglobine qui met en évidence l'hémoglobine S, associée à l'hémoglobine A1 dans la forme hétérozygote. Des anomalies rénales sont présentes :

- Un trouble de la concentration des urines, sans anomalie du pouvoir de dilution, est d'apparition précoce ; il semble lié à la falciformation ; il est en partie réparé par des transfusions répétées de sang normal.

- Des hématuries isolées ont été également décrites. Elles sont parfois macroscopiques, d'origine unilatérale (gauche surtout) et révélatrices dela maladie. Elles semblent dues à la stase et à l'hypoxie consécutive à la viscosité sanguine exagérée par la présence des hématies en faucille.

Des hématuries ont été également signalées dans l'association drépanocytose-hémoglobinose C.

c) L'Angiokératose de FABRY : considérée comme une dyslipoïdose particulière, semble se transmettre comme un caractère incomplètement récessif lié au sexe ;la maladie n'atteint que les garçons. Le tableau clinique est caractérisé par :

- des accès de fièvre, des sensations de brûlure et de paresthésies des extrémités, accompagnant la survenue de petits angiomes saillants qui parsèment les téguments surtout au voisinage de l'ombilic, de la bouche et des organes génitaux externes.

Les signes rénaux sont fréquents et témoignent ici d'une atteinte glomérulaire : protéinurie
hématurie
cylindrurie
isosthénurie

L'évolution vers l'insuffisance rénale globale est possible. Les images histologiques sont caractéristiques :

- vacuolisation et distension des cellules du bouquet glomérulaire, du tubule distal et de l'anse de Henlé.
- surcharge lipidique de ces cellules rénales, qui se retrouve également dans les parois des vaisseaux cutanés. La substance accumulée serait un glucolipide de type céramide-trihéxoside.

d) L'Hyperuricémie héréditaire de l'enfant : se transmet selon le mode récessif lié au sexe. L'anomalie enzymatique est probablement un déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase.

Le tableau clinique associe :

. une anémie macrocytaire, une hyperuricémie,

. une choréo-athétose avec retard psycho-moteur, et une atteinte rénale : néphrite interstitielle avec ou sans lithiase.

e) La Maladie de NIEMANN-PICK : se transmet selon le mode récessif autosomique ; elle serait due à un déficit en sphingomyélinase.

Des lésions rénales sans traduction clinique sont retrouvées : surcharge lipidique des cellules rénales vacuolisées (sphingomyéline, cholestérol).

TABLEAU RECAPITULATIF

I - MALADIES INTERESSANT LE METABOLISME DES GLUCIDES

. Galactosémie congénitale	) Tubulopathie de type proxi-
. Intolérance héréditaire au fructose	) mal prédominant, par sur-
. Glycogénose	) charge glucidique.

II - MALADIES INTERESSANT LE METABOLISME DES AMINO-ACIDES

. Cystinose	) Tubulopathie initiale, avec
. Tyrosinose	) évolution vers une atteinte
. Oxalose	) glomérulaire grave pour la
	) cystinose et l'oxalose.

III - MALADIES METABOLIQUES DIVERSES

. Maladie de Wilson	Tubulopathie de type proximal
. Drépanocytose	) Tubulopathie +
. Angiokératose de Fabry	) glomérulopathie
. Hyperuricémie héréditaire	) Néphrite interstitielle ±
	) lithiase
. Maladie de Niemann Pick	) Atteinte rénale sans traduc-
	) tion clinique.

B - TUBULOPATHIES HEREDITAIRES PRIMITIVES

Suivant le niveau du dysfonctionnement tubulaire, nous pouvons distinguer comme PERKOFF :

- Tubulopathies à prédominance proximale
- Tubulopathies à prédominance distale
- Tubulopathies complexes intéressant les deux segments.

En soulignant toutefois l'arbitraire d'un tel cloisonnement, car les données histo-chimiques actuelles fournissent peu d'arguments à une telle schématisation, très pratique cependant.

I - ATTEINTES TUBULAIRES PREDOMINANT AU NIVEAU DU SEGMENT PROXIMAL

a) Cystinurie - Lysinurie dont deux variétés génétiques ont été décrites :

. l'une est dite récessive et comprend des homozygotes atteints, éliminant dans leurs urines un excès de cystine, de lysine, d'arginine et d'ornithine ; et des hétérozygotes normaux.

. l'autre incomplètement récessive, est plus rare et comprend : des sujets normaux, des homozygotes éliminant les 4 acides aminés et des hétérozygotes intermédiaires éliminant surtout cystine et lysine.

- Sur le plan clinique, la lithiase cystinique est aisément évoquée devant : des hématuries continues ou à répétition, des troubles interstitiels, la colique néphrétique et les anuries qui sont les signes habituels de la cystinurie.

- Le diagnostic est confirmé par l'examen radiologique qui montre des calcule opaques aux rayons X ; surtout pyéliques, parfois urétéraux ou vésicaux ; et par l'examen des urines qui met en évidence la cystinurie excessive. La chromatographie des urines montre que le trouble affecte également l'élimination de la lysine, de l'arginine et de l'ornithine.

- L'évolution est marquée souvent par des récidives et le risque d'insuffisance rénale secondaire.

Sur le plan pathogénique, il existerait un trouble héréditaire de la réabsorption tubulaire de ces quatre acides aminés.

Des travaux récents, permettent de croire que la cystine éliminée dans les urines est formée dans le tissu rénal aux dépends d'un excès de cystéine ; cet acide aminé étant ainsi directement en cause dans la pathogénie de l'affection.

Il a été également récemment démontré, que l'absorption intestinale de la cystine et de la lysine est anormale.

Le traitement comprend la prise de boissons abondantes et une alcalinisation des urines. En cas de lithiase confirmée, l'intervention chirurgicale est nécessaire.

b) La glycinurie héréditaire. Décrite par VRIES dans une seule famille, semble se transmettre selon un mode dominant.

- Le tableau clinique est celui d'une lithiase récidivante, nécessitant éventuellement une néphrectomie.

- L'examen des urines met en évidence une hyperglycinurie, la glycinémie étant à un taux normal.

- Les calculs sont faits d'oxalate de calcium et de traces de glycine.

- Cette affection semble liée à un défaut de réabsorption tubulaire de la glycine.

c) Le Syndrôme de DE TONI-DEBRE-FANCONI idiopathique dont la transmission se ferait par un gène autosomique récessif à expressivité variable.

Cette affection débute le plus souvent entre un et deux ans et associe :

- un nanisme
- une altération importante de l'état général
- un rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique et normocalcémique.

- un diabète phospho-gluco-aminé avec polyurie, acidose et protéinurie

- l'hypokaliémie s'observe dans la moitié des cas.

L'évolution se fait rarement vers l'insuffisance rénale globale. Sur le plan anatomique, une atrophie du néphron en "col de cygne" localisée à la partie initiale du tube proximal a été décrite par DARMADY et coll. et considérée par l'auteur comme responsable des troubles de réabsorption tubulaire. En réalité, cet aspect n'est pas spécifique.

Le Syndrôme de DE TONI-DEBRE-FANCONI semble correspondre à une anomalie complexe de la capacité de réabsorption par le tube proximal du glucose, du phosphore, des acides aminés et du bicarbonate.

L'origine de la maladie reste mystérieuse, plusieurs hypothèses s'affrontent :

- Altérationdes cellules tubulaires par un facteur exogène, par exemple par un trouble primitif du métabolisme des acides aminés.

- Dysplasie primitive des tubes contournés avec déficit enzymatique : la notion d'une réduction d'activité des enzymes du tube proximal vient à l'appui de cette théorie.

- Dysfonctionnement du cycle de Krebs;

Ce syndrôme s'observe aussi chez l'adulte ; par ailleurs, de nombreuses variantes ont été décrites isolément :

- diabète phospho-glucidique
- diabète phospho-aminé
- diabète phospho-gluco-aminé sans acidose.

d) La Glycosurie rénale individualisée par MARBLE des autres mellituries et du diabète sucré, est héréditaire, et se comporte comme un caractère régulièrement dominant. Cette affection est asymptomatique et totalement bénigne ; elle ne nécessite aucun traitement.

Elle est découverte fortuitement à l'occasion d'une recherche systématique de sucre dans les urines, qui est positive :

- la glycosurie est cependant modérée et souvent intermittente.

- la glycémie est à un taux strictement normal.

- Sur le plan anatomique, MONASTERIO a décrit une ectasie tubulaire qui n'a jamais été retrouvée dans les autres observations.

- Sur le plan pathogénique, il s'agit vraisemblablement d'un trouble portant sur le système de transfert tubulaire du glucose, lié à un déficit enzymatique de la réabsorption tubulaire du glucose.

La Gluco-glycinurie, différente du diabète rénal, se transmet également sur un mode dominant et associe à la glucosurie rénale une glycinurie rénale.

e) La maladie de HARTNUP, dont le mode de transmission est, semble-t-il, autosomique récessif.

- Le tableau clinique associe une éruption pellagroïde, une ataxie cérébelleuse, parfois un retard intellectuel et des troubles psychologiques.

- L'examen des urines met en évidence une hyperaminoacidurie peu sélective et massive : seules la proline et l'hydroxypoline sont absentes. L'aminoacidémie est normale. Il existerait un trouble de l'absorption intestinale du tryptophane. La pathogénie exacte de cette amino-acidurie n'est pas connue.

f) Pseudo-Hypoparathyroïdie. C'est une maladie rarissime, dont la transmission semble se faire par un caractère autosomique dominant.

- Sur le plan clinique et biologique, l'on peut rencontrer :

. soit un syndrôme complet d'insuffisance parathyroïdienne,

. soit un syndrôme incomplet ou parfois même inexistant

- Le cortex rénal semble ne pas répondre normalement à la parathormone.

2 - ATTEINTES TUBULAIRES PREDOMINANT AU NIVEAU DU SEGMENT DISTAL ET DE L'ANSE DE HENLE.

a) Diabète insipide néphrogénique.

La maladie n'apparaît pas génétiquement homogène. Initialement, WILLIAMS en I947, considère que la maladie se transmet par un caractère récessif lié au sexe ; s'observant donc essentiellement chez le garçon et transmissible par la fille.

En I956, CARTER et SIMPKISS étudient quatre familles et concluent à une transmission selon un mode dominant lié au sexe à expressivité variable chez les filles.

Actuellement, il est admis qu'il s'agit d'un caractère transmis de façon incomplètement récessive lié au sexe. Les filles hétérozygotes conductrices, sont en général, indemnes ou présentent des troubles mineurs.

Cependant, l'étude de certaines observations infirme cette hypothèse.

- Sur le plan clinique, cette affection débute très tôt; soit à la naissance, soit souvent au moment du sevrage quand la charge osmotique du régime augmente. La fièvre, l'anorexie, les vomissements, des accidents aigus et répétés de déshydratation, réalisent un tableau impressionnant. L'hypotrophie pondérale et staturale est constante.

Très vite, un retard psycho-moteur est noté.

- Le diagnostic est orienté parfois par l'existence d'une soif excessive pour l'eau, ce signe manquant malheureusement souvent dans les premiers mois de la vie ; la polyurie considérable avec densité urinaire très basse est un signe majeur.

- Le caractère néphrogénique de ce diabète est établi à partir de quatre séries d'arguments :

1) la post-hypophyse exogène est inefficace
2) il existe une sécrétion normale ou accrue d'ADH
3) les fonctions rénales sont normales, à l'exclusion du pouvoir de concentration
4) le rein est, tout au moins en microscopie optique, rigoureusement normal.

- Sur le plan pathogénique, il semble exister une insensibilité du tube collecteur à l'hormone anti-diurétique. L'ADH en favorisant peut-être la synthèse intra-cellulaire de la 3' 5' AMP cyclique paraît accroître la perméabilité du tube collecteur et favoriser les échanges osmotiques. Or, la découverte récente d'anomalies morphologiques au niveau des mitochondries, laisse entrevoir l'existence d'un vice intra-cellulaire, peut-être un déficit en 3'5' AMP cyclique (ABELSON H).

b) Acidose tubulaire chronique idiopathique avec hypercalciurie et hypocitraturie (Syndrôme de BUTTLER-ALBRIGHT).

- Une quarantaine de cas familiaux sont actuellement connus ; et l'étude génétique de ces familles oriente vers une transmission autosomique dominante déjà évoquée par RANDAHL en 1961. Malgré une incidence familiale certaine, ce syndrôme apparaît le plus souvent de façon sporadique et sa nature héréditaire, bien que probable, n'est pas certaine.

-L'expression clinique apparaît le plus souvent précocement dès lespremiers mois de la vie et se traduit par : vomissements, anorexie, soif intense avec polyurie, accidents de déshydratation responsables d'un retard staturo-pondéral progressif. Enfin, des accidents de paralysie périodique avec hypokaliémie ne sont pas rares.

- Les examens radiologiques montrent des anomalies osseuses habituelles :

- ostéoporose ou rachitisme
- ostéomalacie

des anomalies rénales particulières :

- néphrocalcinose plus ou moins importante , associée parfois à une lithiase.

- Les examens biologiques confirment le diagnostic : acidose hyperchlorémique marquée, associée à d'autres troubles spécifiques :

. Hypocitraturie avec citratémie normale
. Hypercalciurie avec calcémie normale
. Hyperkaliurie avec hypokaliémie
. Défaut de concentration des urines avec polyurie résistante à la pitressine.

La protéinurie, l'abaissement des clearances glomérulaires manquent le plus souvent chez l'enfant.

- L'affection a une évolution chronique.Le traitement bicarbonaté et citraté efficace, doit être continu et indéfini. L'évolution lointaine peut se faire vers l'insuffisance rénale globale.

- L'anatomie Pathologique confirme la néphrocalcinose et montre soit un rein normal, soit des images de néphrite interstitielle plus ou moins grave . Au stade terminal, apparaîssent des signes d'atrophie tubulaire et de sclérose glomérulaire.

- Il semble que le trouble initial soit une incapacité du tube rénal d'établir un gradient de concentration d'ions hydrogènes entre la cellule tubulaire et l'urine. Cette anomalie consisterait en une incapacité des cellules tubulaires distales de sécréter des ions H+ dans les urines. Pour d'autres, les ions H+ normalement sécrétés seraient excessivement réabsorbés.

3 - TUBULOPATHIES COMPLEXES INTERESSANT LES DEUX SEGMENTS

a) Syndrôme de LOWE. Depuis la description princeps par LOWE et coll en 1952, une soixantaine d'observations ont été rapportées.

. Ce syndrôme s'observe exclusivement chez les garçons. L'étude généalogique des familles fait évoquer une transmission récessive liée au sexe, bien qu'une transmission selon un mode dominant autosomique avec limitation au sexe, ne puisse être complètement exclue (ROYER).

. L'aspect clinique est évocateur, et associe des signes neurologiques, oculaires et rénaux qui justifient le terme de syndrôme oculo-cérébro-rénal. L'aspect de ces malades est assez particulier :

- Cheveux blonds, pâles avec réseau veineux superficiel bien visible, bosses frontales saillantes, yeux excavés. L'atteinte de l'état général est sévère ; un retard staturo-pondéral majeur est noté dans plus de la moitié des cas ; l'ostéoporose est fréquente, le rachitisme plus rare.

- Les signes oculaires sont constants. La cataracte est toujours présente, bilatérale, s'accompagnant le plus souvent d'un nystagmus. Le glaucome est fréquent, compliquant parfois la cataracte.

- Les signes neurologiques sont impressionnants :

. l'arriération mentale et motrice est considérable (QI $\leq$ 50).

. Une hypotonie extrême avec abolition progressive des réflexes ostéotendineux est révélée par l'examen neurologique.

- Enfin, l'atteinte rénale, complète le syndrôme. Les anomalies rénales correspondent à une atteinte tubulaire portant à la fois sur les segments proximal et distal, les fonctions glomérulaires demeurant intactes ou peu altérées, même dans les formes évoluées de la maladie.

La protéinurie de type tubulaire est constante mais modérée.

La glycosurie est rare

L'acidose hyperchlorémique est constante

L'hyperamino-acidurie est constante et classiquement de type généralisée.

Cependant, des études chromatographiques récentes des urines de ces malades, ont montré que l'hyperaminoacidurie était souvent très sélective et comparable parfois à l'aminoacidurie "physiologique" du prématuré ; ceci faisant évoquer la possibilité d'une immaturité fonctionnelle tubulaire dans le syndrôme de LOWE (HAMBRAENS).

- Il existe enfin et surtout, une atteinte constante portant sur l'acidification des urines. Les conséquences fréquentes en sont une acidose hyperchlorée avec hypercalciurie. Une diminution de la réabsorption des bicarbonates au niveau du tube proximal paraît être le trouble primitif, responsable de cette acidose tubulaire. La concentration des acides aminés dans le sang et dans le liquide céphalorachidien est strictement normale.

- Sur le plan anatomique, l'aspect du rein est peu spécifique et variable :

. soit normal aux stades initiaux

. soit présence d'altérations mitochondriales visibles au microscope électronique dans les cellules tubulaires, et surtout aspects d'atrophie ou de dilatations tubulaires avec une réaction fibreuse variable.

L'atteinte glomérulaire est discrète dans tous les cas.

. De nombfeuses variantes ont été rapportées, réalisant des syndrômes oculo-cérébro-rénaux voisins de celui de LOWE.

b) Hypokaliémie chronique familiale avec hyperkaliurie. Cette affection rarissime (I5 cas connus), a été individualisée par MATHIEU ET ROYER en I960.

C'est une maladie congénitale et familiale dont l'analyse génétique des cas publiés, évoque un caractère héréditaire récessif autosomique.

L'affection débute précocement et est caractérisée par:

. une polyurie avec polydipsie

. des troubles digestifs

. une hypotrophie staturo-pondérale

Les perturbations biologiques sont nettes :

. hypokaliémie constante, très accentuée, la kaliurie étant normale ou élevée.

. hyponatrémie peu marquée, mais constante.

D'autres anomalies sont inconstantes :

. alcalose hypochlorémique, hypercalcémie avec calciurie normale.

L'exploration fonctionnelle rénale met en évidence une seule anomalie : le pouvoir de concentration des urines est très diminué.

Sur le plan histologique, une image particulière est fréquente : hypertrophie considérable de l'appareil juxta-glomérulaire. Par ailleurs, l'on a noté occasionnellement des lésions tubulaires diverses et une hyalinose inter-capillaire des glomérules.

Ce syndrôme s'explique vraisemblablement par un trouble tubulaire isolé de la réabsorption ou de la sécrétion du potassium ; donc par une atteinte se situant soit au niveau du tube proximal, soit au niveau du tube distal. Cette incertitude pathogénique ne permet pas de rattacher ce syndrôme à l'un des deux groupes précédents.

TABLEAU RECAPITULATIF

I - TUBULOPATHIES A PREDOMINANCE PROXIMALE

a) Cystinurie - lysinurie
b) Glycinurie
c) Syndrôme de DE TONI-DEBRE-FANCONI
d) Glycosurie rénale
e) Maladie de HARTNUP
f) Pseudo-hypoparathyroïdie

2 - TUBULOPATHIES A PREDOMINANCE DISTALE

a) Diabète insipide néphrogénique
b) Acidose hyperchlorémique avec hypocitraturie

3 - TUBULOPATHIES COMPLEXES INTERESSANT LES DEUX SEGMENTS

a) Syndrôme de LOWE
b) Hypokaliémie chronique familiale avec hyperkaliurie

C - MALADIES KYSTIQUES HEREDITAIRES DU REIN

Un critère morphologique et malformatif permet de regrouper ici les maladies kystiques héréditaires du rein.

I - MALADIES POLYKYSTIQUES DU REIN

La nature héréditaire des maladies polykystiques des reins est connue depuis très longtemps (1925).

Deux grandes variétés furent longtemps individualisées :
- la maladie polykystique de l'enfant
- la maladie polykystique de l'adulte.

Actuellement, les polykystoses héréditaires peuvent être classées en trois groupes, cette classification, s'appuyant sur des arguments cliniques et chronologiques indiscutables, n'est qu'un instantané, et des études génétiques et histologiques plus approfondies devraient permettre de préciser les connaissances actuelles.

a) La maladie polykystique du nouveau-né : (type infantile), est très rare ; l'étude des observations familiales décrites, suggère un mode de transmission récessif autosomique.

- Cette affection est très grave, puisque mortelle soit dès la naissance, soit dans les mois qui suivent. Elle se traduit par une insuffisance rénale précoce entraînant rapidement la mort ; une survie de deux à trois ans a été constatée dans deux ou trois observations. Les enfants présentent parfois une dysmorphie faciale, avec implantation basse des oreilles, nez en selle, micrognathisme.

- Sur le plan anatomique, divers aspects sont notés : OSATHANONDH et POTTER décrirent des kystes bilatéraux, qui semblaient correspondre à une dilatation des tubes collecteurs, secondaire à une hyperplasie du tissu interstitiel tubulaire. Les glomérules et les tubes paraîssaient normaux et les auteurs s'expliquaient mal comment ces simples anomalies kystiques pouvaient entraîner une insuffisance rénale si grave. Une anomalie de croissance des tubes collecteurs, aboutirait à la formation de cette maladie polykystique type nouveau-né (JUSKIEWENSKI).

BAXTER, pratiqua des microdissections rénales chez 25 enfants atteints de maladie polykystique et, contrairement aux conclusions de OSATHANONDH, trouva des kystes corpusculaires au niveau des glomérules et des tubes proximaux ; il conclua que tout le néphron pouvait être intéressé. A ces kystes du rein, peuvent être associés des kystes hépatiques (fréquents), pancréatiques, thyroïdiens ou ovariens, ceci faisant évoquer une affection pluri-malformative.

b) La maladie polykystique de l'enfant (type juvénile) se transmet selon le mode récessif autosomique.

Contrairement à la forme du nouveau-né, ici, l'atteinte rénale reste infra-clinique au cours de la maladie, et n'évolue jamais vers l'insuffisance rénale.

- Sur le plan clinique, l'on note un syndrôme d'hypertension portale ; en effet, ces enfants présentent une fibro-adénomatose des voies biliaires.

- Sur le plan anatomique, la présence de kystes rénaux est constante.

c) La maladie polykystique de l'adulte : individualisée depuis longtemps, se transmet comme un caractère dominant autosomique à manifestation régulière ; cette affectionconstitue probablement une entité bien définie. Une anomalie du développement de la croissance des néphrons entraînerait cette maladie polykystique (type adulte). Les tubes de HENLE et les tubes contournés subiraient une croissance exagérée tout en conservant leur fonction, ce qui donnerait naissance à des formations kystiques évolutives qui iraient peu à peu étouffer le parenchyme rénal normal (JUSKIEWENSKI).

La différenciation récente entre la forme du nouveau-né et la forme de l'enfant, qui constituaientautrefois une seule variété, demeure incertaine.

Ces deux types pourraient ne représenter qu'une seule entité ; la forme néo-natale ne serait que la forme mortelle précoce de la forme juvénile. En faveur de cette hypothèse :

. un mode de transmission identique

. la coexistence des formes infantiles et juvéniles dans une même famille,

. des survies prolongées dans la forme néonatale.

2 - MALADIE KYSTIQUE DES PYRAMIDES ("Medullary cystic disease").

Cette maladie décrite en 1962, se rencontre chez l'enfant et chez l'adulte. L'étude de plusieurs observations, suggère un mode de transmission autosomique dominant.

- Sur le plan clinique, le plus souvent, ces malades se présentent avec une anémie sévère associée à des signes rénaux : soit hyper-azotémie, soit hyponatrémie, soit les deux à la fois. Un syndrôme polyuro-polydipique a été fréquemment noté.

- L'évolution est mortelle le plus souvent, par installation progressive d'une insuffisance rénale.

- Sur le plan anatomo-pathologique, les kystes habituellement de petite taille, siègent dans la médullaire. L'on note, parfois, une hyalinisation des glomérules, une atrophie tubulaire, une fibrose entourant les tubes collecteurs. Il n'y a pas de kystes dans les autres viscères.

- Pour certains auteurs, cette affection présente des rapports étroits avec la néphronophtise héréditaire où des kystes intra-médullaires sont parfois retrouvés.

3 - KYSTES RENAUX ET AUTRES MALADIES HEREDITAIRES

a) Syndrôme néphrotique congénital et "maladie microkystique du rein"

Dans le Syndrôme néphrotique congénital, l'aspect anatomique des reins est caractéristique : les tubes contournés proximaux sont le siège de dilatations irrégulières très importantes qui leur donnent le plus souvent un aspect microkystique ; ces lésions constatées précocement, peuvent cependant faire défaut.

b) Syndrôme hépato-cérébro-rénal : dans ce syndrôme d'évolution fatale décrit en I964 par BAVEN et coll., l'on note :

. une hépatomégalie avec ictère
. des anomalies faciales et nerveuses
. des kystes du cortex rénal.

Des syndrômes hépato-cérébro-rénaux voisins ont été décrits avec tous, présence de kystes corticaux rénaux.

c) Phacomatoses. Le terme de phacomatose regroupe plusieurs maladies congénitales dégénératives, appelées aussi neuro-ectodermoses (ROYER).

Elles se transmettent par un gène propre selon le mode irrégulièrement dominant.

Des anomalies rénales ont été signalées :

. kystes multiples ou uniques, cliniquement latents
. exceptionnellement, tumeurs rénales : hamartomes ou hypernéphromes.

TABLEAU RECAPITULATIF

I - MALADIES POLYKYSTIQUES DU REIN

- La maladie polykystique du nouveau-né (type infantile)
- la maladie polykystique de l'enfant (type juvénile)
- La maladie polykystique de l'adulte

2 - MALADIE KYSTIQUE DES PYRAMIDES ("Medullary cystic disease")

3 - KYSTES RENAUX ET AUTRES MALADIES HEREDITAIRES

- "Maladie microkystique du rein" ou Syndrôme néphrotique congénital
- Kystes rénaux des syndrômes hépato-cérébro-rénaux
- Kystes rénaux des phacomatoses

D - NEPHROPATHIES HEREDITAIRES EVOLUANT VERS L'INSUFFISANCE RENALE GLOBALE CHRONIQUE

Ce groupe très artificiel, est pratique, car il permet de situer quelques néphropathies particulières dont le seul trait commun est une évolution inéluctable vers l'insuffisance rénale globale chronique.

I - SYNDROME D'ALPORT

L'existence d'une néphropathie héréditaire qui atteint plus d'une génération de la même famille, est connue depuis fort longtemps, puisqu'en 1875, DICKINSON rapporta 11 cas, distribués pendant trois générations, sur une famille de seize membres.

ALPORT (1927), fut le premier à réaliser une étude approfondie sur la néphrite hématurique familiale avec surdité; il établit les bases du syndrôme auquel a été attaché son nom.

Depuis, et jusqu'en 1958, plus de cinquante familles présentant un syndrôme d'ALPORT ont été rapportées.

- SUR LE PLAN GENETIQUE, plusieurs modes de transmission ont été proposés : par exemple, simple dominance, dominane partielle liée au sexe. Un fait semble maintenant certain : le syndrôme d'ALPORT se transmet selon le mode dominant autosomique, et dans la plupart des cas, différemment dans l'un ou l'autre sexe.

Toutefois, certaines anomalies de la répartition des sujets atteints ont été signalées, qui diffèrent des proportions que donneraient une maladie à transmission dominante.

Pour expliquer ces faits, SHOW et GLOVER proposent l'hypothèse d'une ségrégation anormale du gène en cause au cours de la méïose ce gène suivant le chromosome X plutôt que le chromosome Y.

Une étude récente de ROYER, portant sur dix familles, ne rejoint pas ces conclusions.

La surdité étant inconstante, l'hypothèse d'une transmission par un gène séparé, probablement récessif et partiellement lié au sexe, est émise par la plupart des auteurs.

- SUR LE PLAN PATHOGENIQUE, si en 1902, GUTHRIE parla "d'hémophilie rénale" pour expliquer les faits, si plus tard, ALPORT souleva l'hypothèse d'une corrélation possible avec l'infection streptoccique, actuellement l'hypothèse la plus plausible est l'induction génétique d'une anomalie métabolique ou enzymatique dans la biosynthèse ou le métabolisme du collagène. En faveur de cette hypothèse, la similitude structurale et antigénique entre le collagène de la membrane basale glomérulaire, de la membrane basale tubulaire et de la capsule (KAUFMAN).

Un mécanisme immunopathologique peut être exclu ; le taux sérique du complément est constamment normal (β1C), l'absence d'immunoglobines sur le rein est toujours notée (WASSERMAN-KAUFMAN).

- MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'hématurie macroscopique est le signe habituel de début ; elle survient plus ou moins précocement, et parfois dès les premiers mois de la vie ; sa forme d'apparition étant soit spontanée, soit liée à des épisodes infectieux.

Des lombalgies accompagnées de frissons, de fièvre et de signes d'infection urinaire peuvent constituer le début de la maladie. Insomnies, céphalées, amaigrissement, asthénie, sont des signes habituellement présents, bien que le plus souvent, la tolérance du malade à son hématurie soit extraordinaire surtout dans les premières années de la maladie.

Plusieurs facteurs déclenchants ont été mentionnés ; dans les premières publications, certains aliments furent considérés comme capables de provoquer des crises d'hématurie ; plus tard, les infections respiratoires et en particulier celles causées par le streptocoque β hémolytique, furent incriminées dans le déclenchement des symptômes, ainsi que la pratique d'une activité physique plus ou moins intense (ROYER).

Généralement, chez les garçons, des épisodes d'hématurie survenus dans l'enfance, précèdent le développement d'une insuffisance rénale progressive, la mort survenant entre I5 et 30 ans en général.

Chez les filles, la maladie est le plus souvent latente et bien tolérée ; aussi, doivent-elles être considérées plus comme des conductrices de la tare que comme de véritables malades.

A cette atteinte rénale, peut s'associer une surdité par atteinte neurogène. Ce symptôme est caractéristique. La perte de l'audition est bilatérale, mais asymétrique, d'intensité variable. A l'audiogramme, les fréquences 4096, 2048 et parfois I024 sont les plus atteintes.

Le défaut auditif commence à se manifester à l'âge de 8, I0 ans le plus souvent, parfois très précocement ; il touche les deux sexes inégalement, puisque approximativement, il survient chez 50 % des malades masculins et chez 30 % des malades féminins. Il peut être isolé, sans signes apparents de néphropathie. Certains auteurs ont noté chez ces malades, une tendance à l'infection de l'oreille moyenne essentiellement par le streptocoque β hémolytique (CASSADY).

Enfin, l'atteinte oculaire est plus rare ; l'anomalie la plus fréquente est la sphérophaquie (SOHAR).

Des cataractes congénitales de différents types sont également rencontrées. Diverses anomalies ont, par ailleurs, été décrites :

- myopie sans sphérophaquie, décollement de la rétine, décollement postérieur de la vitrée, rétinite pigmentaire.

D'autres anomalies ont été notées :

- une aminoacidurie globale par Wallace
- une arachnodactylie
- une bronchite chronique
- un retard mental
- un retard d'apparition de la dentition définitive
- une neuropathie périphérique dans un seul cas
- sur 134 malades, PERKOFF note 19 malades ayant une atteinte de la valve mitrale (sténose ou insuffisance).
- l'hypertension artérielle présente approximativement chez un tiers des hommes et chez un quart des femmes à l'âge adulte est exceptionnelle chez l'enfant et n'apparait que tardivement.

- MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES :

L'examen des urines est fondamental, et révèle :

. une hématurie macroscopique ou microscopique constante, accompagnée d'une pyurie en cas d'infection

. une protéinurie et une cylindrurie sont souvent notées et témoignent déjà d'une longue évolutivité.

KAUFMAN D.B., étudiant 23 syndrômes d'ALPORT, trouve une hématurie dans tous les cas ; une protéinurie dans 71 % des cas.

L'urographie intra-veineuse est le plus souvent strictement normale ; quelques anomalies ont été cependant rapportées ; par exemple, un double uretère.

- SUR LE PLAN ANATOMO-PATHOLOGIQUE, les lésions rencontrées sont variables et peu spécifiques.

- A un stade précoce, les glomérules peuvent apparaître normaux.
- A un stade avancé, il existe une image de pan-néphropathie évoquant soit des images de glomérulo-néphrite chronique avec prolifération

endo ou extra capillaire, formation de croissants, épaississement de la membrane basale, fibrose plus ou moins précoce, soit des images de "pyélonéphrite associée", selon la prédominance des lésions glomérulaires ou interstitielles.

Au microscope électronique, l'on note souvent une fusion des pieds des podocytes, des épaississements moniliformes de la lamina densa sans dépôts individualisés, un gonflement des cellules épithéliales qui contiennent de nombreuses inclusions limitées par une membrane unique et de nature probablement lipidique.

Les tubes sont atrophiés et dilatés. Des dépôts protidiques, une discrète artériolosclérose, une néphrocalcinose, sont parfois rencontrés.

Des cellules spumeuses, jadis considérées comme spécifiques du Syndrôme d'ALPORT, parsèment le tissu interstitiel plus ou moins fibrosé ; leur présence n'est pas constante ; de plus, ces cellules sont rencontrées dans d'autres maladies rénales.

Dans un cas de Syndrôme d'ALPORT, WHALEN fait une étude histologique des nerfs facial et auditif et note une infiltration lipidique et une discrète lyse chromatinienne des noyaux de ces nerfs crâniens.

- Les critères fondamentaux du diagnostic positif sont donc : 1) une atteinte néphrologique évidente, de type glomérulaire,

2) une surdité touchant les hautes fréquences, associée parfois à une otite ("otitis media" de CASSADY)

3) des antécédents familieux d'atteinte néphropathique.

Il faudra absolument éliminer une glomérulo-néphrite aiguë post-streptoccique ; en l'absence d'antécédents familiaux typiques, plusieurs constatations sont évocatrices, en faveur d'un Syndrôme d'ALPORT :

. Absence habituelle d'oedèmes et d'hypertension artérielle,

. taux des anti-streptolysines bas, en l'absence toutefois d'une infection streptoccique concomitante.

. taux du complément sérique toujours normal.

De nombreuses maladies seront en général plus aisément éliminées :

- glomérulo-néphrite d'autre origine, cystite hémorragique, purpura de HENOCH-SCHÖNLEIN, Hémophilie, tuberculose rénale, tumeurs du rein, angiome du rein, maladies polykystiques, maladies du collagène, malformations urogénitales obstructives, hématurie idiopathique, syndrôme oculo-cérébro-rénal, angiokératose.

- Le traitement est purement symptomatique :

. traitement spécifique d'une infection urinaire,

. traitement de l'insuffisance rénale, ultérieurement.

Certains auteurs ont proposé une prophylaxie par la pénicillinothérapie semblable à celle du rhumatisme articulaire aigu, car une sensibilité accrue aux infections streptococciques existerait.

La corticothérapie semble n'avoir aucune valeur.

- De nombreuses formes cliniques ont été décrites :

- Néphrite hématurique familiale associée à un syndrôme néphrotique (ALBERT),
- Néphrite hématurique familiale mortelle chez la fille (CHAPELL)
- Néphrite héréditaire associée à une rétinite pigmentaire (MEIER et HESS)
- Néphrite héréditaire, rétinite pigmentaire et anomalies chromosomiques (SARLES)
- Néphrite héréditaire sans surdité (DOCKHOM).

- Des syndrômes voisins ont été décrits :

. par SENIOR et coll. en 1961 : néphropathie familiale juvénile avec dégénérescence tapéto-rétinienne.

. par MARIE et coll. en 1969 : néphropathie familiale hyperazotémique avec surdité nerveuse.

Tous ces cas illustrent bien le large spectre des manifestations rénales que l'on peut rencontrer dans le cadre des glomérulopathies familiales.

2 - LA NEPHRONOPHTISE HEREDITAIRE

Cette maladie rénale bien particulière a été individualisée en 1951 par FANCONI et ses collaborateurs.

Le caractère familial de cette maladie est capital et indispensable pour porter un diagnostic de certitude ; cependant, selon ROYER, des formes sporadiques de la néphronophtise doivent exister.

L'étude génétique de la majorité des observations suggère un mode de transmission récessif autosomique. L'étude de quelques observations a cependant conduit certains auteurs à proposer un mode de transmission dominant autosomique pour la forme de l'adolescent et de l'adulte ; d'autres auteurs, à distinguer deux formes de la maladie, celle de l'adulte correspondant à l'état hétérozygote et celle de l'enfant correspondant à l'état homozygote. Une étude récente de ROYER sur vingt cas, donne des résultats compatibles avec un mode autosomique récessif de transmission.

- L'aspect clinique de la maladie est assez particulier.

Les enfants sont normaux à la naissance et le début clinique se situe entre 2 et 7 ans. Les principaux symptômes révélateurs sont :

. une polyurodipsie constante entraînant son cortège habituel de signes fonctionnels ; elle reste souvent longtemps isolée.

. apparaîssent ensuite, une anémie normo ou hypochrome, un retard staturo-pondéral avec des anomalies radiographiques du squelette correspondant à des images d'ostéodystrophie rénale.

. des signes neurologiques ont été notés parfois : convulsions, tétanie.

. la tension artérielle est toujours normale, sauf à la phase terminale de la maladie.

- Les symptômes rénaux sont au début une atteinte tubulaire se traduisant par une baisse du pouvoir de concentration des urines résistant à l'action de la pitressine ; il n'existe pas d'autres signes tubulaires, très rarement une glycosurie transitoire est constatée.

Puis, apparaîssent progressivement des signes d'insuffisance rénale chronique ; l'évolution se faisant inexorablement vers la mort survenant entre I2 et I6 ans en général, parfois plus tardivement.

- L'étude anatomo-pathologique montre des reins petits ; au microscope optique, les altérations sont diffuses et touchent essentiellement les tubules et le tissu interstitiel.

L'atteinte tubulaire est importante et souvent de topographie particulière : la branche ascendante et l'anse de HENLE sont atrophiques, par contre, la branche descendante, les tubes contournés et les tubes collecteurs sont dilatés, prenant parfois un aspect adénomateux ou kystique évoquant les images décrites dans la "Medullary cystic disease".

Il existe une infiltration inflammatoire du tissu interstitiel. Les glomérules souvent normaux, prennent tardivement l'aspect classique en pain à cacheter.

Il n'y a pas, en général, d'altérations vasculaires.

- Les problèmes de diagnostic différentiel sont parfois délicats : au début, il faudra éliminer le diabète insipide héréditaire néphrogénique en s'aidant essentiellement des résultats de la ponction

biopsie du rein. Il est très difficile, par contre, de distinguer la néphronophtise de certaines néphropathies tubulo-interstitielles chroniques idiopathiques, dont l'aspect anatomique est semblable à celui réalisé par la néphronophtise ; d'après ROYER, ces formes semblent correspondre à des cas sporadiques de la néphronophtise.

- Enfin, des problèmes de rapports nosologiques existant entre néphronophtise et "medullary cystic disease" d'une part, néphronophtise et "association néphronophtise-dégénérescence tapéto-rétinienne", d'autre part, sont posés et demeurent non résolus pour le moment.

En effet, certains auteurs pensent que la "medullary cystic disease" et la néphronophtise sont deux variantes d'une même maladie (STRAUSS). Pour appuyer cette hypothèse, plusieurs observations concernant des cas de néphronophtises cliniquement évidentes, avec à l'examen histologique des lésions typiques de "Medullary cystic disease".

L'association d'une dégénérescence tapéto-rétinienne à la néphronophtise a été rapportée par plusieurs auteurs, dont ROYER. Cette association a été signalée par ailleurs dans d'autres types de néphropathie héréditaire.

Ce fait, est intéressant sur le plan génétique et une étude plus précise devrait permettre de savoir si cette association relativement fréquente relève d'une simple coïncidence, ou de l'effet pléiotropique d'un seul gène, ou encore d'un éventuel linkage.

3 - AUTRES MALADIES HEREDITAIRES POUVANT EVOLUER VERS L'INSUFFISANCE RENALE GLOBALE.

Nous pouvons citer avec ROYER :

- L'acroostéolyse
- L'onychoarthrodysplasie
- Les syndrômes de lipodystrophies partielles ou totales
- La dystrophie thoracique asphyxiante.

biopsie du rein. Il est très difficile, par contre, de distinguer la néphronophtise de certaines néphropathies tubulo-interstitielles chroniques idiopathiques, dont l'aspect anatomique est semblable à celui réalisé par la néphronophtise ; d'après ROYER, ces formes semblent correspondre à des cas sporadiques de la néphronophtise.

- Enfin, des problèmes de rapports nosologiques existant entre néphronophtise et "medullary cystic disease" d'une part, néphronophtise et "association néphronophtise-dégénérescence tapéto-rétinienne", d'autre part, sont posés et demeurent non résolus pour le moment.

En effet, certains auteurs pensent que la "medullary cystic disease" et la néphronophtise sont deux variantes d'une même maladie (STRAUSS). Pour appuyer cette hypothèse, plusieurs observations concernant des cas de néphronophtises cliniquement évidentes, avec à l'examen histologique des lésions typiques de "Medullary cystic disease".

L'association d'une dégénérescence tapéto-rétinienne à la néphronophtise a été rapportée par plusieurs auteurs, dont ROYER. Cette association a été signalée par ailleurs dans d'autres types de néphropathie héréditaire.

Ce fait, est intéresaant sur le plan génétique et une étude plus précise devrait permettre de savoir si cette association relativement fréquente relève d'une simple coïncidence, ou de l'effet pléiotropique d'un seul gène, ou encore d'un éventuel linkage.

3 - AUTRES MALADIES HEREDITAIRES POUVANT EVOLUER VERS L'INSUFFISANCE RENALE GLOBALE.

Nous pouvons citer avec ROYER :

- L'acroostéolyse
- L'onychoarthrodysplasie
- Les syndrômes de lipodystrophies partielles ou totales
- La dystrophie thoracique asphyxiante.

E - LES SYNDROMES NEPHROTIQUES HEREDITAIRES

Ce groupe individualisé récemment par ROYER (1965) permet de distinguer :

I - Les Syndrômes néphrotiques compliquant ou accompagnant certaines maladies héréditaires

II - Les Syndrômes néphrotiques héréditaires proprement dits.

I - SYNDROMES NEPHROTIQUES COMPLIQUANT OU ACCOMPAGNANT CERTAINES MALADIES HEREDITAIRES.

Un syndrôme néphrotique peut accompagner ou compliquer certaines maladies héréditaires connues.

a) Comme nous l'avons déjà vu, le syndrôme d'ALPORT peut s'accompagner d'un syndrôme néphrotique (ALBERT).

Exceptionnellement, un syndrôme néphrotique paraissant isolé, peut masquer une néphrite héréditaire.

Cependant, cette association semble très rare, puisque pour KNEPSHIELD, une revue générale de la littérature anglaise permet d'isoler seulement deux cas de Syndrôme d'ALPORT, compliqués par un syndrôme néphrotique.

b) Un syndrôme néphrotique peut exceptionnellement se rencontrer dans la drépanocytose.

La corticothérapie serait alors dangereuse, risquant de déclencher des crises hémolytiques.

c) Enfin, l'atteinte rénale constitue une manifestation de la maladie périodique méditerranéenne.

Cette maladie présente un caractère ethnique et géographique particulier, puisqu'elle frappe essentiellement les Juifs Séphardiques et les Arméniens (90 %).

C'est une maladie familiale, qui, selon SOHAR et HELLER, se transmettrait sur un mode récessif autosomique avec un taux de consanguinité relativement élevé (16 %). Chez l'enfant, en raison d'une symptomatologie incomplète ou atypique, la maladie demeure difficile à reconnaître.

La maladie périodique se complique souvent d'une néphropathie sévère qui revêt parfois l'allure d'un syndrôme néphrotique avec protéinurie abondante et parfois hématurie.

Il s'agit dans tous les cas d'une amylose rénale qui sera confirmée par la ponction biopsie du rein. En fait, l'atteinte rénale, bien que constante pour SOHAR, n'apparaît qu'après les autres manifestations cliniques de la maladie ; accès douloureux et fébriles.

L'apparition de la néphropathie amyloïde est rare avant 10 ans et l'atteinte rénale ne peut constituer chez l'enfant un élément du diagnostic.

Cependant, par son caractère évolutif et irréversible, la néphropathie amyloïde constitue l'élément majeur du pronostic ; sa survenue est à redouter dans 30 % des cas.

2 - SYNDROMES NEPHROTIQUES HEREDITAIRES

Les syndrômes néphrotiques héréditaires forment un groupe hétérogène tenant à la diversité clinique, évolutive et anatomique des faits rapportés. Leur individualisation et leur classification entraînent de nombreuses difficultés d'ordre nosologique.

Dans un but schématique et pratique, nous distinguerons avec ROYER selon la date du début de la maladie :

1 - le Syndrôme néphrotique congénital

2 - les Syndrômes néphrotiques familiaux :

- précoces
- tardifs
- particuliers.

I°) LE SYNDROME NEPHROTIQUE CONGENITAL.

- L'apparition d'un syndrôme néphrotique dès la naissance est une éventualité rare, puisque seulement environ 200 cas ont été publiés jusqu'à présent, depuis les premières observations rapportées en I94I et I942 par KOUSMINE - GAUTHIER et MIVILLE.

Le Syndrôme néphrotique congénital se définit comme une néphrose existant à la naissance ou apparaissant dans les premières semaines de la vie ; cependant, pour NORIO et l'Ecole Finlandaise, la néphrose congénitale peut encore se constituer pendant les six premiers mois de la vie ; l'auteur, admettant en pratique, qu'au-delà de six mois, tout syndrôme néphrotique doit être considéré comme idiopathique.

- Il paraît bien établi, surtout depuis les travaux de NORIO en Finlande portant sur environ 80 cas, que le syndrôme néphrotique congénital est une maladie héréditaire à transmission récessive autosomique. On ne constate pas, en effet, de prédominance de sexe ; les parents des enfants atteints sont indemnes ; une consanguinité, parfois très éloignée, est retrouvée dans un tiers des cas ; un caractère familial est assez souvent noté.

Le Syndrôme néphrotique congénital présente une symptomatologie clinique, biologique et évolutive bien définie, depuis l'étude récente de NORIO en Finlande.

- Le début clinique de la maladie est toujours précoce, parfois même l'affection existe dès la naissance. Il s'agit fréquemment d'un prématuré ; la grossesse est le plus souvent normale, le placenta est presque toujours augmenté de volume.

Le début de l'affection est habituellement marqué par des oedèmes ; la protéinurie, lorsqu'elle est recherchée systématiquement dans une fratrie déjà atteinte, est constatée dès la naissance dans la grande majorité des cas. Très rapidement, les oedèmes augmentent et confèrent souvent à l'anasarque.

- Sur le plan biologique, la protéinurie souvent intense, est constante ; l'hématurie microscopique est presque la règle ; une glycosurie de type tubulaire est parfois notée.

Il existe une hypoprotidémie nette,à l'électrophorèse, le taux d'albumine est effondré, les I gG sont invisibles, les I gA sont souvent augmentées.

L'hyperlipémie et l'hypercholestérolémie sont nettes, surtout quand la maladie se prolonge.

L'hypocalcémie est fréquente, entraînant parfois des accès de tétanie.

- Les fonctions rénales restent longtemps normales ; mais l'évolution est toujours mortelle et le traitement par les corticoïdes et les agents alkylants est toujours inefficace, entraînant parfois une action diurétique, mais sans jamais modifier ni la protéinurie, ni les stigmates humoraux.

La mort survient entre 6 mois et 1 an, souvent favorisée par des accidents infectieux divers ou au cours de déséquilibres hydroélectrolytiques graves.

Il est exceptionnel que l'évolution se prolonge.

- L'aspect anatomique des reins dans le Syndrôme néphrotique congénital est souvent caractéristique, mais les constatations histologiques varient suivant la date où l'examen est pratiqué.

Des lésions tubulaires très particulières sont très souvent rencontrées ; dilatations importantes des tubes proximaux revêtant un "aspect microkystique" avec, à la microdissection, des

anomalies du tube contourné proximal ; rétrécissement ou aspect en col de cygne de la portion initiale (GILES). Ces modifications sont focales et prédominent à la jonction cortico-médullaire ; ceci explique leur absence possible dans les prélèvements biopsiques.

Dans une étude récente BOUISSOU ne recense que 29 cas de syndrôme néphrotique congénital avec analyse anatomique autopsique complète ; l'auteur relève 25 cas présentant des dilatations microkystiques des tubes (86 %). Les tubes distaux et les anses de HENLE sont normaux.

A un stade précoce, les glomérules sont soit normaux, soit présentent, en microscopie optique, un épaississement homogène et diffus des parois des capillaires glomérulaires. Au microscope électronique, on retrouve, même très précocément, la fusion des pédicelles.

Plus tardivement, les glomérules sont le siège d'une hyalinose segmentaire progressive avec différentes lésions intermédiaires de prolifération cellulaire endo et extra-capillaire.

Cependant, ROYER, étudiant IO cas de syndrôme néphrotique congénital, observe chez trois malades des lésions glomérulaires minimes. Deux de ces malades ont guéri ; pour le troisième, l'évolution a été particulièrement longue. Devant ces faits, ROYER évoque l'existence possible de plusieurs variétés de ce syndrôme qui n'auraient pas toutes les mêmes caractères, ni le même pronostic.

- Plusieurs hypothèses sur la pathogénie du syndrôme néphrotique congénital sont émises :

. Un processus immunologique par iso-immunisation foeto-maternelle admis par certains auteurs (KOUVALAINEN-LANGE), semble pouvoir être actuellement écarté(BACH). En effet, la majorité des résultats d'enquêtes immunologiques récentes réalisées sur le syndrôme néphrotique congénital, corrobore cette hypothèse ; et, les processus immunologiques constatés dans certaines observations, sont considérés comme des phénomènes secondaires, comme semble d'ailleurs bien l'indiquer leur apparition tardive. Des constatations comparables ont d'ailleurs été faites par DRUMMOND, au

cours des syndrômes néphrotiques idiopathiques à lésions glomérulaires minimes qui s'opposeraient aux glomérulo-néphrites, par une activité du complément habituellement normale et par l'absence de dépôt glomérulaire d'immunoglobulines.

. L'hypothèse d'une erreur métabolique émise par GILES et coll. est catégoriquement réfutée par FETTERMAN et coll.

. Dans certaines observations, les anomalies morphologiques cellulaires caractéristiques de la maladie des inclusions cytomégaliques furent constatées à l'examen histologique post-mortem. Un lien de causalité entre les deux phénomènes semble pouvoir être exclu, il s'agirait d'une simple coïncidence ; un facteur infectieux possible est ainsi éliminé.

De même, récemment, LEXOW a signalé l'association d'un syndrôme néphrotique congénital et d'une toxoplasmose congénitale, chez quatre frères.

L'hypothèse d'une malformation tubulaire intra-parenchymateuse (morphologique ou fonctionnelle), peut-être de nature familiale, a été soulevée à la suite des constatations faites par la méthode des microdissections.

. Enfin, en 1966, NORIO établit la nature héréditaire du syndrome héphrotique congénital. Cette notion paraît actuellement prouvée, mais le mécanisme pathogénique précis n'est toujours pas résolu. Deux processus sont discutés :

- soit le gène du syndrôme néphrotique congénital induirait la formation d'un substrat qui lèserait la membrane basale glomérulaire par un mécanisme immunologique.

- soit le gène du syndrôme néphrotique congénital agirait sur la synthèse de la membrane basale glomérulaire. Cette erreur du métabolisme protéique ne serait pas localisée au rein, comme en témoigneraient la fuite intestinale des protéines plasmatiques, le retard d'ossification, le retard de croissance intra-utérin et post natal. En faveur de cette hypothèse, il est intéressant de noter que les amino-

nucléosides administrés à la rate gestante, entraînent chez le rat nouveau-né un syndrôme néphrotique très proche du syndrôme néphrotique congénital humain, avec, en particulier, une atteinte glomérulaire et une dilatation tubulaire corticale (MICHAEL). De plus, ces aminonucléosides semblent agir par action chimique directe, peut-être en perturbant certaines synthèses protéiques, et non par l'intermédiaire d'un processus immunologique (WILSON).

Cependant, une expérimentation récente sur des rates gestantes, recevant des injections intra-veineuses et sous-cutanées d'indium, donnent des résultats décevants (VOISIN).

Donc, si pour le moment, le caractère héréditaire du syndrôme néphrotique congénital paraît probable, le mécanisme pathogénique précis demeure inconnu. De plus, pour ROYER, à côté de la forme classique correspondant à la "maladie microkystique des reins" bien définie sur les plans clinique, anatomique et évolutif, existeraient des formes particulières de pronostic plus favorable, qui accroient encore les difficultés d'ordre nosologique qui persistent.

Dans certains cas frontières, le diagnostic entre syndrôme néphrotique congénital et syndrôme néphrotique idiopathique demeure difficile en l'absence de critères histologiques et évolutifs caractéristiques. D'autre part, il faudra éliminer les syndrômes néphrotiques secondaires, d'étiologies vasculaire, toxique et infectieuse qui peuvent apparaître au cours de la première année de la vie.

2°) LE SYNDROME NEPHROTIQUE FAMILIAL

Le syndrôme néphrotique familial se définit comme une néphrose autonome touchant plusieurs membres de la même famille quel que soit l'âge de début.

Il représente une entité classiquement rare parmi les syndrômes néphrotiques de l'enfant (43 observations rapportées de 1931 à 1960), mais la fréquence des formes familiales est sous-estimée.

Il s'agit d'un groupe hétérogène, et selon la date de début de la maladie, l'on peut distinguer (ROYER) :

- les formes précoces ou congénitales débutant dans la première année de la vie,
- les formes tardives apparaîssant après le douzième mois de la vie,
- enfin, quelques syndrômes néphrotiques particuliers ont été rapportés.

a) SYNDROME NEPHROTIQUE FAMILIAL CONGENITAL

Dans 50 % des cas, le syndrôme néphrotique familial a un début très précoce.

L'étude du syndrôme néphrotique familial précoce ne peut être dissociée de celle du syndrôme néphrotique congénital ; en effet, la symptomatologie clinique et biologique, les caractères anatomiques et évolutifs de ces deux syndrômes sont strictement identiques.

Le syndrôme néphrotique familial congénital semble également se transmettre héréditairement, selon un mode autosomique récessif.

En faveur de cette transmission héréditaire récessive :
- la fréquence du début néo-natal, dans 35 % des cas,
- la consanguinité fréquemment notée (FOURNIER - GILES),
- la survenue chez des jumeaux univitellins,
- les deux sexes également touchés,
- les parents des enfants atteints, sont indemnes.

Sur le plan pathogénique, les hypothèses étiopathogéniques concernant le sydrôme néphrotique congénital, peuvent être émises.

Donc, pour le moment, Syndrôme néphrotique congénital et Syndrôme néphrotique familial à début précoce, constituent une même entité ; leur étude ne peut être dissociée.

b) SYNDROME NEPHROTIQUE FAMILIAL "TARDIF"

IV - LE SYNDROME NEPHROTIQUE FAMILIAL "TARDIF"

Le syndrôme néphrotique familial à début tardif, se définit comme un syndrôme néphrotique idiopathique touchant deux ou plusieurs membres d'une même fratrie après l'âge d'un an.

A l'occasion de quatre observations, nous avons repris l'étude des syndrômes néphrotiques familiaux "tardifs" dont une quarantaine d'observations ont été publiées.

Nous avons recensé 37 cas, répartis en I8 familles, auxquels nous ajouterons nos observations personnelles.

Le syndrôme néphrotique familial se définit comme le syndrôme néphrotique idopathique par l'association de trois anomalies biologiques :

- une protéinurie abondante, supérieure à 3 gr/24 h
- une hypoprotidémie inférieure à 60 gr/l avec une albuminémie inférieure à 30 gr/l, une augmentation des alpha 2 et beta globulines.
- une hyperlipémie et une hypercholestérolémie habituelles.

Il s'y associe, en général, une anomalie clinique : l'oedème.

Deux aspects histologiques peuvent se présenter identiques à ceux du syndrôme néphrotique idiopathique :

- syndrôme néphrotique à lésions glomérulaires minimes ; c'est le syndrôme néphrotique pur.

- syndrôme néphrotique à lésions glomérulaires complexes : c'est le syndrôme néphrotique mixte ou "néphrite-néphrose" des anciens auteurs.

Nous adopterons le plan suivant :

A) - Historique

B) - Observations personnelles

C) - Tableau de recensement des cas publiés dans la littérature

D) - Caractères principaux des syndrômes néphrotiques familiaux tardifs et Commentaires.

A - HISTORIQUE

- C'est à VOLHARD, en 1931, qu'est due l'observation princeps du syndrôme néphrotique familial à début tardif, L'auteur rapporte le cas de deux frères qui présentèrent cette maladie : le premier mourut à quinze ans dans un tableau d'insuffisance rénale terminale, le second mourut à treize ans d'un accident infectieux, trois ans après le début de la maladie qui survint après une crise de rhumatisme articulaire aiguë.

L'auteur conclut à une prédisposition constitutionnelle et fait jouer un rôle majeur aux infections focales rhino-pharyngées.

- En 1934, BLECHMANN et TAVERNIER, rapportèrent le cas de deux frères atteints tous les deux à l'âge de quatre ans. Le premier mourut rapidement, le second paraissait guéri au moment de la publication. Ces auteurs rendent la syphilis responsable de l'apparition d'un terrain héréditaire "hérédo-syphilis", susceptible d'expliquer la survenue familiale du syndrôme néphrotique.

- En 1950, PORGE publie quatre observations de syndrômes néphrotiques familiaux "tardifs", frappant des jumeaux univitel-

lins; ici, l'âge de début de la maladie est très tardif, puisque se situant entre I3 et I8 ans.

- A la même époque, PRADER, rapporte le cas de deux jumeaux univitellins, qui à l'âge de 2 ans 1/2 présentèrent un syndrôme néphrotique le même jour, et guérirent tous les deux.

Ces deux auteurs admettent une prédisposition constitutionnelle.

- En I95I, FANCONI et coll. publient quatre cas de syndrômes néphrotiques familiaux "tardifs" répartis en deux familles et pour la première fois, suggèrent un mode de transmission héréditaire.

- En I960, Julien MARIE, rapporte six cas répartis en trois familles ; tous furent mortels.

- En I964, GENTILI et coll. publient deux cas de syndrômes néphrotiques familiaux "tardifs" et ppposent le syndrôme néphrotique familial à début précoce au syndrôme néphrotique familial à début tardif, dont le pronostic semble meilleur.

- En I966, parait la Thèse de FEINGOLD (Paris), dans laquelle sont étudiés trente deux cas de syndrômes néphrotiques familiaux "tardifs" répartis en quinze familles.

En conclusion, l'auteur propose trois hypothèses étiologiques :

. un mode de transmission héréditaire autosomique récessif,

. un mode d'hérédité lié au sexe,

. un facteur familial prédisposant.

- En I970 enfin, ROYER fait état de vingt cas de syndrômes néphrotiques familiaux "tardifs", répartis en neuf familles.

L'auteur pense que la nature héréditaire de ces syndrômes néphrotiques familiaux "tardifs" est probable ; cependant, il n'élimine pas, l'existence éventuelle d'un facteur prédiposant familial, de susceptibilité différente selon le sexe, à un mode d'aggression commun et acquis.

o
o o

B - OBSERVATIONS PERSONNELLES

La famille Mi... se compose de trois enfants, dont deux filles, atteintes d'un syndrôme néphrotique.

Les parents sont bien portants ; l'enquête familiale ne révèle aucune consanguinité, aucune tare particulière, aucuns antécédents pathologiques notables, en particulier rénaux. Il semble exister cependant, une diathèse allergique du côté maternel : crises d'asthme chez la mère et le grand-père maternel.

1) - La mère est en bonne santé et n'a aucun antécédent pathologique notable. Ses trois grossesses se sont déroulées normalement. Actuellement, sa tension artérielle est normale, elle ne présente pas de protéinurie.

2) - Le père est bien portant et n'a jamais été malade.

3) - La fratrie :

a) - Marie-José M..., née le 7.2.1962, présente un syndrôme néphrotique évoluant depuis l'âge de 3 ans 1/2.

b) - Béatrice M..., née le 24.I.1964, présente un syndrôme néphrotique évoluant depuis l'âge de 4 ans.

c) - Christian M..., né en 1966, est en bonne santé, n'a jamais eu de protéinurie ; il est atteint seulement de myopie.

OBSERVATION N° I (n° 688/66)

. MI... Marie-José, 4 ans, hospitalisée le 6 juillet I966, à la Clinique Médicale Infantile (Professeur SOREL) pour bilan d'un Syndrôme Néphrotique apparu en Août I965.

. Aucun antécédent pathologique personnel n'est à noter ; elle est née à terme dans de bonnes conditions, pesant 2 kgs 200, le 7 février I962.

. En août I965, cette enfant présente un syndrôme néphrotique, apparu sans cause apparente définie ; un bilan pratiqué alors, montre :

- Sur le plan clinique : un syndrôme oedémateux important, isolé.
- Sur le plan biologique :
  - une protéinurie à 8 gr o/oo
  - une hypoprotidémie à 54,5 gr o/oo dont I9,1 % d'albumine et 2I % d'alpha 2 globuline
  - une hypercholestérolémie à 5,80 gr o/oo
  - un test d'Addis normal.
- Sur le plan anatomique : des lésions minimes à l'examen microscopique qui font porter le diagnostic de syndrôme néphrotique pur et primitif.

Le traitement corticoïde entrepris alors (2,5mgr/kg/jour de PREDNISONE), entraîne une disparition des oedèmes, une régression progressive de la protéinurie.

. En Janvier I966, la corticothérapie est arbitrairement arrêtée, sans avis médical, et la protéinurie réapparait (IO gr o/oo). Le traitement est repris à la même dose.

. En juin I966, l'enfant est hospitalisée dans le Service de Néphrologie de l'Hôpital PUrpan à Toulouse, pour sevrage progressif de son traitement corticoïde. (35 mgr de PREDNISONE par jour, quatre jours par semaine).

La diminution de la posologie à 30 mgr par jour, un jour sur deux, suffit à faire réapparaitre une protéinurie à 3,75 gr/24 h le 20 juin, alors qu'elle était à 0,22 gr/24 h le 15 juin.

Par ailleurs : il n'y a pas d'autres éléments biologiques du syndrôme néphrotique :

- protéinémie à 66 gr o/oo dont 53 % d'albumine
- lipémie : 7,60 gr o/oo : discrète hypercholestérolémie à 2,55 gr o/oo

: il n'y a pas de signes d'insuffisance rénale :

- absence de rétention azotée
- créatinémie : 15 mgr o/oo
- test d'Addis normal

: l'Urographie intra-veineuse est normale

. L'enfant est adressée le 6 juillet 1966, à la Clinique Médicale Infantile, 11 mois après le début de la maladie ; le traitement est alors :

- PREDNISONE : 30 mgr par jour
- PENICILLINE V : 1.000.000 U par jour
- GLUCONATE DE POTASSIUM : 0,50 gr par jour

A l'examen :

- l'état général est satisfaisant
- le poids est de 19 kgs 100
- la température est à 37°
- la tension artérielle à 11/6
- absence de signes fonctionnels, en particulier urinaires
- absence d'oedèmes, l'examen physique est négatif
- l'on note seulement quelques petits "signes cushingoïdes" : faciès lunaire, hypertrichose.

Les examens complémentaires traduisent la rémission biologique du Syndrôme Néphrotique :

- La diurèse oscille entre 600 et 900 cc par 24 heures
  la Densimétrie entre IOII et IO29
- La protéinurie n'existe qu'à l'état de traces
- La protidémie est à 73 gr o/oo, le taux de la lipémie et de la cholestérolémie est normal
- les bilans électrolytiques et culots urinaires sont normaux.

L'enfant quitte le serviee le 26 juillet I966 avec comme traitement :

(PREDNISONE : 25 mgrs par jour
(PENICILLINE V : I.000.000 U par jour
(POTASSIUM : 0,50 gr par jour

Elle est placée dans une clinique infantile sous surveillance médicale.

. Le 30 août I966, l'enfant revient dans le service pour un nouveau bilan de son syndrôme néphrotique ; elleprend alors tous les jours : (I5 mgr de PREDNISONE et 400.000 U de PENICILLINE V).

- son état général est bon (poids 20 kgs, taille I06 cm)
- sa tension artérielle est à II/7. Le fond d'oeil est normal
- il n'y a pas d'oedèmes visibles
- L(on note cependant : une oligurie
  : une discrète bouffissure du visage

témoignant d'une tolérance médiocre de la corticothérapie.

Le bilan biologique montre des signes dissociée :

- la diurèse est très basse entre 250 et 300 cc par 24 heures
- la protéinurie minime : 0,05 gr o/oo
- les culots urinaires sont normaux
- il n'y a pas de rétention azotée, la créatininémie est à IO,4 mgr/litre
- La protidémie normale à 67 gr o/oo mais avec seulement 45 % d'albumine pour 55 % de globulines dont 28 % d 'alpha 2, contraste avec une hyperlipémie à I9,8 gr o/oo.

- l'équilibre hydro-électrolytique sanguin est normal ; dans les urines on note une inversion du rapport d'élimination Sodium sur Potassium.

. Un traitement par la SPIRONOLACTONE (150 mgr/24 h) entraîne une reprise de la diurèse entre 500 et 1000 cc par jour ; parallèlement, la corcitothérapie est progressivement diminuée jusqu'à 7 mgr le 27 octobre ; jour de sortie.

. L'évolution a été favorable, le bilan biologique s'est normalisé complètement, seule persiste une protéinurie à l'état de traces.

. Deux mois plus tard, l'enfant est vue à deux reprises à la Consultation du Service (Pr REGNIER) : l'on note alors la reprise de la protéinurie (0,66 gr o/oo, puis 6 gr o/oo), l'apparition d'un déséquilibre lipido-protidique plasmatique net, malgré le traitement corticoïde continu.

. Du 16 janvier au 15 avril 1967, troisième hospitalisation. Cette fois dans le service des Maladies de la Première Enfance (Pr BARDIER), pour une nouvelle rechute clinique et biologique de son syndrôme néphrotique.

- L'état général est satisfaisant (poids 20 kgs, taille 108cm)

- Il existe un oedème généralisé. Aucune autre anomalie n'est notée. La tension artérielle est de 10,5 - 6,5.

Les signes biologiques sont nets :

- oligurie
- protéinurie importante de type très sélectif à l'électrophorèse (83 - 7 - 3 - 6 - 1).
- déséquilibre lipido-protidique très marqué
- Hyponatrurie

Cependant :

- il n'y a pas de rétention azotée
- les culots urinaires et tests d'Addis sont normaux.

Par ailleurs :

- le bilan phospho-calcique est normal

- l'hémogramme est normal
- le dosage du complément donne un taux normal.

Une Ponction biopsie rénale faite le I5 février I967 (n° 40445), comprenant un seul glomérule analysable en microscopie optique, montre des lésions minimes.

L'examen au microscope électronique est ininterprétable (absence de glomérules).

. L'enfant quitte le service le I5 avril I967 avec un traitement corticoïde discontinu (I5 mgr de PREDNISONE/24 h, 5 jours par semaine).

. Un mois et demi plus tard, Marie-José présente sa quatrième rechute, qui nécessite son hospitalisation le 6 mai I967, vingt et un mois après le début de sa maladie.

- L'état général est bon
- Aucune déformation Cushingoïde n'existe et témoigne d'une meilleure tolérance de la corticothérapie.

- Il s'agit d'une rechute clinique avec un important syndrôme oedémateux, et biologique :

- Protéinurie importante
- hypoprotidémie à 45 gr o/oo ; déséquilibre lipido-protidique plasmatique : albumine 34 % - Alpha 2 globulines 29 % - lipides totaux : I3 gr o/oo - Cholestérol : 4,50 gr o/oo.

Il n'existe toujours pas de signes d'insuffisance rénale. La clearance de l'urée est normale ; la créatininémie demeure aux alentours de IO mgr/litre.

Une hyponatrurie constatée à plusieurs reprises témoigne d'un syndrôme d'hyperaldostéronisme secondaire.

- Les autres examens complémentaires sont satisfaisants :

- Hémogramme normal
- Taux des ASLO à I5 U
- La recherche des cellules de Hargraves dans le sang est négative.

- En cours d'hospitalisation, l'enfant a présenté une rougeole qui s'est déroulée sans incident et qui n'a pas modifié apparemment, le cours de la néphropathie.

- Un traitement symptomatique par la SPIRONOLACTONE pendant un mois, régime hyposodé, transfusions répétées d'Albumines Humaines, permet la reprise d'une diurèse normale et la disparition des oedèmes.

Devant le nombre de rechutes survenues sous corticothérapie depuis le début de la maladie (août 1965), l'on conclut à une cortico-dépendance, et une thérapeutique par les immuno-dépresseurs est appliquée à partir du 13 mai 1967 :

. 6 MERCAPTOPURINE : 35 mgr/24 h

. CHLORAMBUCIL : 3 mgr/24 h

associée à : . prednisolone : 15 mgrs, puis 10 mgrs/24 h, sous couvert d'une antibiothérapie : PENICILLINE V : 1.000.000 U par jour.

- L'évolution en tenant compte du délai d'action des médicaments, a été satisfaisante, et la protéinurie baisse progressivement pour se maintenir à l'état de traces ; cependant, le déséquilibre lipido-protidique n'est que particllement compensé, l'hypoportidémie notamment reste basse à 46 gr o/oo fin juin.

Le 30 juin 1967, l'enfant est placée dans une clinique infantile où elle poursuivra son traitement.

. Un mois plus tard, l'enfant est revue à la consultation du Service (Professeur REGNIER)

- L'examen clinique est strictement normal,
- Le bilan biologique est défavorable (protéinurie à 6 gro/oo déséquilibre lipido-protidique)
- L'hémogramme est normal.

La conduite thérapeutique est la suivante :

- poursuite de la chimiothérapie
- augmentation de la corticothérapie à 15 mgr/24 h de PREDNISOLONE.

. Du 8 août 1967 au 6 avril 1968, cinquième hospitalisation motivée par une nouvelle rechute clinique et biologique

- Cette enfant a maintenant 6 ans, elle pèse 19 kgs 200 pour une taille de 110 cm. La tension artérielle est sensiblement normale.

- Elle présente des oedèmes assez importants, aucune anomalie majeure n'est retrouvée par ailleurs.

Les perturbations biologiques montrent une aggravation du syndrôme néphrotique avec apparition d'une insuffisance rénale légère :

- oligurie aux alentours de 500 cc par 24 heures

- protéinurie permanente au-dessus de 2 gr o/oo, assez sélective à l'immuno-électrophorèse avec surtout, Albumine, Alpha 1 globuline, transferrines, mais apparition de traces de gamma globulines (Electrophorèse : 72 - 11-5 11-1).

- les culots urinaires et test d'Addis sont normaux

- Hyperazotémie variant entre 0,30 et 0,90 gr o/oo

-L'urée urinaire assez stable, oscille autour de 10 gr o/oo

- Il existe une hypoprotidémie à 50 gr o/oo avec :

20 % d'albumine
5,5 % d'Alpha 1 globuline
48 % Alpha 2
13 % de beta
13 % de gamma

- L'immuno-électrophorèse montrant : une diminution de l'albumine, une nette augmentation des alphaglobulines et lipoprotéines (Alpha 2 macro et Alpha 2 lipo)

- Il y a une hyperlipémie à 21,3 gr o/oo et une hypercholestérolémie à 11,3 gr o/oo

- Les bilans électrolytiques répétés traduisent une hyponatrémie constante.

- Une ponction biopsie rénale pratiquée le I3 septembre (N° 44.I5I), montre toujours des lésions glomérulaires minimes au microscope optique.

- Un traitement symptomatique est appliqué :

  . Régime hyposodé

  . Salidiurétique

  . I6 perfusions d'Albumines Humaines (30 cc)

- Le traitement à visée étiologique étant poursuivi :

  . PREDNISOLONE : I5 mgr/24 h

  . CHLORAMBUCIL : 1 comprimé par jour

  . 6 MERCAPTOPURINE : 3/4 comprimé par jour

associé à :

  . PENICILLINE V : I.000.000 U par jour

- L'évolution pendant les trois premiers mois est peu satisfaisante :

  - la diurèse reste basse
  - la protéinurie persiste
  - l'hyponatrurie demeure

Aussi, mi-octobre, après avoir baissé la PREDNISOLONE à IO mgr par jour, le relais du SALIDIURETIQUE est pris par la SPIRONOLACTONE : I50 mgr/jour puis 200 mgr/jour. Parallèlement, la chimiothérapie est augmentée : 6 MERCAPTOPURINE (1 comprimé par jour)
CHLORAMBUCIL (2 comprimés 1/2 par jour)

- Dès le mois de novembre, la diurèse augmente, la protéinurie diminue pour se maintenir constamment à l'état de traces à partir du mois de décembre ; le déséquilibre lipido-protidique se répare, la natrurie s'élève très progressivement. Aucun signe d'insuffisance rénale n'est retrouvé.

Aucun incident clinique n'est à noter ; sur le plan hématologique, les médications immuno-dépressives provoquent une anémie persistante moyenne, une leucopénie plus accentuée (2000 GB le 28 février) nécessitant de petites transfusions sanguines répétées.

- Le 25 mars I968, une troisième ponction biopsie rénale est pratiquée (n° 48033). Elle montre une aggravation des lésions avec apparition d'une hyalinose des glomérules étudiés.

L'enfant quitte le service le 6 avril, après huit mois d'hospitalisation ; le bilan biologique de sortie est strictement normal ; le traitement est le suivant :

- 6 MERCAPTOPURINE : 1 comprimé 1/2 par jour
- PREDNISOLONE : IO mgr par jour
- PENICILLINE V : I.OOO.OOO U par jour

. Un mois plus tard, l'enfant est revue en consultation (Professeur REGNIER). Le bilan est bon, seule une protéinurie à 0,05 gr o/oo est notée. Traitement inchangé.

. En novembre I968 : une brève hospitalisation est motivée par des raisons d'ordre social.

- Le bilan clinique et biologique habituel est satisfaisant : la protéinurie est à l'état de traces. Les clearances de l'urée et de la creatinine sont normales. L'on note seulement une hyperlipémie discrète à 7,20 gr o/oo.

- L'arrêt très progressif de la PREDNISOLONE est décidé ; une cortico-résistance semblant s'être établie. La tolérance hématologique de la 6 MERCAPTOPURINE est bonne.

. Au début de l'année I969, l'enfant est hospitalisée à deux reprises pour des bilans (Janvier I969 et Mai I969).

- Sur le plan clinique on note :

. un épisode d'infection bronchique, d'évolution rapidement favorable en janvier.

. une varicelle d'évolution banale en mai

. des perturbations caractérielles qui vont en s'accentuant en rapport selon les psychologues avec une carence affective.

- Sur le plan biologique : seule demeure une protéinurie intermittente, toujours inférieure à 0,05 gr/l. Aucun autre signe biologique du syndrôme néphrotique n'est retrouvé ; les explorations fonctionnelles rénales (glomérulaire et tubulaire) sont normales.

- Sur le plan hématologique, une leucopénie persiste avec une éosinophilie stable aux alentours de I2 %.

- Le traitement est alors :

6 MERCAPTOPURINE : 1 comprimé 1/2 par jour

PENICILLINE V : I.000.000 U par jour.

. Deux mois et cinq mois plus tard. L'enfant est revue à la consultation du service (Professeur REGNIER) : à chaque fois, le bilan clinique et biologique est très satisfaisant, le syndrôme néphrotique est parfaitement équilibré par la thérapeutique bien tolérée sur le plan hématologique.

. Un an après la dernière consultation (octobre I969), l'enfant revient dans le service le 3 septembre I970 pour un bilan : Marie-José a 9 ans.

- Aucun incident pathologique n'est à noter, le traitement a été suivi très régulièrement.

- L'état général est bon
- poids 27 kgs - taille I32 cm
- examen somatique strictement normal : T.A. I0-6,5

- Le bilan biologique témoigne d'une rémission partielle :
  - diurèse : bonne
  - les recherches de protéinurie révèlent des taux toujours inférieurs à 0,I0 gr o/oo
  - les culots urinaires sont normaux
  - les taux sanguins des protides, lipides et cholestérol sont normaux
  - les bilans électrolytiques sanguin et urinaire sont normaux
  - il n'y a pas de rétention azotée.

Par ailleurs :

- L'hémogramme , le bilan d'hémostase et les bilans phosphocalciques sanguin et urinaire ne montrent aucune anomalie.

L'enfant quitte le service le 11 septembre 1970, avec comme traitement : - 6 MERCAPTOPURINE : 1 comprimé par jour
- PENICILLINE V : 1.000.000 U par jour

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

- 1ère BIOPSIE (n° 40.445)

- Trois glomérules seulement dans cette biopsie, comportant de la médullaire et une zone de jonction cortex-medullaire. Ces trois glomérules présentent des lésions minimes et segmentaires touchant essentiellement la zone intercapillaire ; on n'observe pas de prolifération cellulaire nette, il s'agit d'une hyperplasie et d'une densification de la matrice mesangiale. Les autres constituants glomérulaires sont normaux.

- Les tubes ne sont pas altérés. Le tissu interstitiel paraît légèrement densifié dans la médullaire.

EN CONCLUSION : lésions glomérulaires segmentaires et minimes à type de hyalinose mésangiale avec toutefois, la restriction du petit nombre de glomérules observés.

- 2ème BIOPSIE (n° 44.151)

- Sept glomérules sont examinés. Ils sont le siège de lésions minimes segmentaires, caractérisées par une augmentation de la matrice mésangiale (une prolifération des cellules mésangiales n'est notée, discrète, que dans un glomérule).

- Quelques tubes contiennent des cylindres ; les tubulocytes apparaissent alors aplatis.

- Le tissu interstitiel est sub-normal.

EN CONCLUSION : Lésions glomérulaires minimes et segmentaires. Aspect identique à la précédente biopsie.

- 3ème BIOPSIE (n° 48.033)

Cette biopsie contient sept glomérules.

- Deux, sont en pain à cacheter. Deux, sont sub normaux, les trois autres montrent un léger épaississement des axes, associé à des modifications des parois capillaires.

Les colorations argentiques effectuées sur cette biopsie, permettent de déceler des dépôts sous-endothéliaux minimes.

- Les tubes présentent quelques atrophies localisées, fréquemment associées à des lésions interstitielles.

EN CONCLUSION : fibrose focale et globale des glomérules se différenciant des aspects des précédentes biopsies.

. L'ETUDE ULTRASTRUCTURALE concerne la 2ème biopsie.

- Les deux glomérules examinés présentent une densification de la matrice mésangiale qui conserve toujours un caractère menbranoïde ; on ne note pas d'hypercellularité. Les parois capillaires sont normales. Les podocytes ont des fusions locales de leurs pédicelles.

- Les tubes sont altérés. Les tubulocytes présentent des signes de souffrance avec atteinte des organites.

- Les vitrées sont localement épaissies.

o

o o

RESUME

Syndrôme néphrotique pur et primitif, apparu en août 1965, à l'âge de 3 ans 1/2, chez l'ainée d'une fratrie de trois enfants.

D'août 1965 à septembre 1970, l'on note la survenue de cinq

rechutes (deux biologiques, trois clinique et biologique), traduisant une cortico-dépendance et nécessitant la miae en route d'un traitement par les immuno-supresseurs ; le syndrôme néphrotique demeurant constamment pur.

Depuis janvier I969, rémission clinique totale, seule persiste sur le plan biologique, des traces de protéinurie.

Quatre ponctions biopsies rénales itératives pratiquées, I5 jours, un an et demi, deux ans et trois ans après le début de la maladie, ont montré une aggravation progressive du syndrôme néphrotique : les lésions glomérulaires minimes du début, faisant place à une fibrose focale et globale des glomérules en mars I968 (4ème ponction biopsie rénale).

OBSERVATION N° 2 (n° 580/68 et 580 bis/68)

. MI... Béatrice, 4 ans, est hospitalisée le 25 février 1968 à la Clinique Médicale Infantile (Professeur SOREL), pour un oedème généralisé d'apparition soudaine.

. Cette enfant n'a aucun antécédent pathologique. Elle est née à terme le 24 janvier 1964, pesant 2 kg 700 à la naissance ; son développement psycho-moteur et staturo-pondéral a été normal. Elle n'a jamais présenté de protéinurie en particulier à l'occasion de ses vaccinations (Variole - DT - TAB).

. Le 24 février 1968, apparaît brusquement un oedème qui se généralise en 24 heures, survenant à la suite d'un épisode grippal, sans notion précise d'angine. L'enfant est hospitalisée le lendemain à la Clinique Médicale Infantile. Sa soeur aînée, Marie-José, âgée de 6 ans, est atteinte d'ur syndrôme néphrotique grave ayant débuté en août 1965.

- A l'entrée :

- L'état général est satisfaisant. La température est à 37°. L'enfant pèse 19 kgs, mesure 110 cm.

- L'examen clinique montre : un syndrôme oedémateux généralisé, sans épanchement séreux, ni oedème viscéral. Le reste de l'examen physique est normal et en particulier, l'examen oto-rhino-laryngologique. La tension artérielle est à 11/8.

- Les examens complémentaires montrent les anomalies biologiques d'un syndrôme néphrotique dissocié :

. la diurèse est relativement bonne et oscille entre 500 cc et 1500 cc par jour

. la protéinurie dosée à 1,40 gr/l le 18e jour d'hospitalisation, ne sera plus retrouvée qu'à l'état de traces par la suite.

. Le sédiment urinaire n'est pas perturbé aux examens successifs.

. Il n'y a pas de rétention azotée

. Il existe une hypoprotidémie à 55 gr o/oo avec à l'électrophorèse : 33 % d'albumine, 8 % d'alpha 1, 33 % alpha 2, I6 % de beta, IO % de gamma.

. Il y a une hyperlipémie à I5 gr o/oo et une hypercholestérolémie à 3,75 gr o/oo

. Les bilans électrolytiques sont normaux

. L'urographie intra-veineuse est normale

Par ailleurs :

. L'hémogramme montre une leucocytose discrète, des plaquettes à 550.000

. Le bilan inflammatoire est perturbé : V.S. : 80/II5 fibrinémie à 8,90 o/oo, mais les ASLO sont à IOO U.

. Le bilan phospho-calcique est normal

. LAflore pharyngée est normale.

- Deux ponctions biopsie du rein sont effectuées le I4e jour et le 26e jour ; la première ne ramène aucun glomérule et est ininterprétable ; la deuxième montrera des lésions spécifiques d'un syndrôme néphrotique pur et primitif (n° 48.032)

- La thérapeutique utilisée est uniquement symptomatique :
  - régime hyposodé
  - PENICILLINE V : I.000.000 U par jour

- L'évolution immédiate peut se diviser en deux parties :

. durant les six premières semaines l'on assiste à une évolution spontanément favorable avec régression de la protéinurie des oedèmes et correction des perturbations protido-lipidiques.

. à partir de la septième semaine, l'enfant présente une rechute biologique de son syndrôme néphrotique :

- oligurie marquée
- protéinurie passant de 3 gr o/oo à 7 gr o/oo le 50e jour
- déséquilibre protido-lipidique important
- hyponatrurie

Cependant, le sédiment urinaire n'est pas perturbé, l'azotémie reste basse.

Un traitement à visée étiologique est alors instauré : PREDNISOLONE (2 mgr/kg/jour) associée à un régime sans sel non strict et PENICILLINE V.

- L'évolution ultérieure est favorable : aucun incident clinique n'est à signaler, le syndrôme biologique disparaît très progressivement. A la fin du mois de mai, l'on diminue progressivement la corticothérapie ; il n'y a pas de reprise de la protéinurie, que l'on retrouve cependant constamment à l'état de traces. L'enfant quitte le service le 8 juin après plus de trois mois d'hospitalisation, avec comme traitement :

- PREDNISOLONE : 20 mgr par jour, un jour sur deux
- PENICILLINE V : I.000.000 U par jour
- Régime hyposodé

Elle est placée sous surveillance médicale, dans une clinique infantile.

. Du IO juillet au 29 août I968, un mois après sa sortie, deuxième hospitalisation pour rechute clinique et biologique de son syndrôme néphrotique traitée par une corticothérapie discontinue.

- A l'entrée : l'enfant apparait en bon état général ; elle n'est pas fébrile, ne présente aucun trouble fonctionnel. L'examen clinique montre un léger oedème au niveau des malléoles, le reste de l'examen somatique est strictement normal. La tension artérielle est à 9/6.

La rechute est surtout objectivée par les examens biologiques ; il existe en effet :

- une oligurie sévère
- une protéinurie à 2 gr o/oo puis 4 gr o/oo
- le culot urinaire est normal
- une hypoprotidémie à 49 gr o/oo dont 43 % d'alpha 2 globulines
- une hyperlipémie à I6,80 gr o/oo
- une hypercholestérolémie à 3,80 gr o/oo
- désordres électrolytiques avec une natrurie très basse (6mEq/l) pour une kaliémie élevée (96 mEq/l). une natrémie basse.

Par ailleurs :

- une épreuve de VOLHARD se révèle normale;
- l'hémogramme et le bilan phospho-calcique sont normaux.

Sous l'effet d'un traitement symptomatique comprenant :

- SPIRONOLACTONE : I50 mg par jour pendant 5 jours
- régime hyposodé et hyperprotidique

et, associé à une augmentation de la corticothérapie (PREDNISOLONE 30 mg/jour) sous couvert d'une antibiothérapie.

- L'évolution est rapidement favorable :
  - les oedèmes disparaissent
  - la diurèse augmente
  - la natrurie s'élève
  - le syndrome néphrologique se normalise complètement le 20e jour.

L'enfant quitte le service le 29 août ; elle reçoit I0 mgr de PREDNISOLONE un jour sur deux et 200.000 U par jour de PENICILLINE V.

. Au mois de janvier I969, onze mois après le début de sa maladie, l'enfant âgée maintenant de 5 ans, revient dans le service pour bilan de son syndrôme néphrotique familial.

- Son état général est des plus satisfaisant (poids I8kg200, taille II2 cm). Il n'y a pas d'oedèmes, pas d'hypertension artérielle.

- Les examens complémentaires témoignent d'une rémission biologique partielle :

. la protéinurie est soit à l'état de traces, soit aux alentours de 0,40 gr o/oo aux examens répétés.

. la protidémie un peu abaissée à 60 gr o/oo

Par ailleurs :

. La clearance uréique est normale -69,9I ml/min)

. Le dosage du complément sérique donne un titre un peu abaissé (C'3 C'4 : 79 % de la normale).

Le traitement est inchangé.

. L'enfant est revue en consultation le 7 février I969 ; le traitement semble mal suivi à domicile.

L'examen clinique est strictement normal ; par contre, le bilan biologique montre la reprise de la protéinurie (3,50 gr o/oo) accompagnée d'une hypoprotidémie à 53 gr o/oo. L'on augmente la corticothérapie à IO mgr/24 h.

. Au cours de l'année I969, l'enfant sera hospitalisée deux fois dans le service :

- Le I9 février, pour une nouvelle poussée néphrotique clinique et biologique apparue sous corticothérapie continue.

. En cours d'hospitalisation, l'enfant a présenté une Salmonellose du groupe D qui a rapidement guéri.

. Lesperturbations biologiques demeurent celles d'une néphrose pure.

. A signaler toutefois, un titre élevé d'antistreptolysines, un taux abaissé du complément sérique.

- Une troisième ponction biopsie du rein pratiquée le 7 mars (n° 55.668) un an après la deuxième, me montrera pas d'aggravation ; les lésions glomérulaires demeurent minimes et sans signes d'évolutivité.

- Un traitement symptomatique et une augmentation de la corticothérapie (40 mgr par jour de PREDNISOLONE), entraînent une amélioration rapide ; la protéinurie demeure toutefois à l'état de traces.

. Le I4 avril, cinquième hospitalisation pour résoudre le problème du placement de cette enfant dans l'espoir d'assurer un traitement correct.

Le bilan clinique et biologique se révèle normal ; à noter seulement en fin d'hospitalisation :

- une angine érythémato-pultacée, rapidement jugulée par la PENICILLINE G.

- une protéinurie permanente à l'état de traces

- une hypergammaglobulinémie à 26 %, des ASLO à I600 U qui se normalisent rapidement : I6 % et 320 U le I2 mai.

L'attitude thérapeutique est la suivante :

- PREDNISOLONE : 25 mgr par jour, un jour sur deux
associée à - INDOMETACINE : 50 mgr par jour, en raison de la persistance des traces de protéinurie.

- Poursuite de la pénicillinothérapie.

. Le 4 juillet, puis le 8 octobre I969, l'enfant est revue à la consultation (Professeur REGNIER).

La rémission clinique et biologique de son syndrôme néphrotique se confirme : la protéinurie a totalement disparue.

Le traitement est ajusté :

. PREDNISOLONE : 20 mgr/48 h
. INDOMETACINE : 50 mgr/jour
. PENICILLINE V : I.000.000 U/j

. Après une rémission prolongée (8 mois), une nouvelle rechute biologique se produit et motive une sixième hospitalisation du I6 mars au 20 avril I970.

- L'enfant a maintenant 6 ans ; son état général est bon, elle pèse 2I kgs pour une taille de II9 cm. Il n'y a pas d'oedèmes visibles, la tension artérielle est à I3/7, le fond d'oeil est normal, la corticothérapie est bien tolérée.

- La protéinurie et les perturbations néphrotiques humorales sont nettes. Le dosage du complément sérique donne un taux abaissé.

- Par ailleurs, tous les autres examens se sont révélés normaux :

  . culot urinaire et test d'Addis
  . bilan électrolytique
  . bilan phosphocalcique
  . clearances créatinine et à l'urée (I27 et 84)

- La conduite thérapeutique suivie est :

  . INDOMETACINE : 50 mgr par jour
  . DELTACORTISONE : 40 mgr par jour
  . antibiothérapie

- L'évolution a été rapidement favorable, toutes les constantes biologiques s'étant normalisées en IO jours.

. Le 3 septembre I970, une nouvelle poussée aiguë entraîne l'hospitalisation pour la septième fois.

L'on note : poids 24 kgs, taille II4 cm
tension artérielle : II/6

- Le syndrôme biologique est particulièrement marqué :

  . Oligurie
  . Protéinurie : 6 gr o/oo
  . Culot urinaire : rares GR, 30 à 40 GB, pas de cylindres
  . Urocultures stériles
  . Hypoprotidémie majeure à 34 gr o/oo avec 40 % alpha 2 et 7 % de gamma
  . Hyperlipémie à I4,4 gr o/oo, hypercholestérolémie à 5,70 gr o/oo
  . Hyponatrurie à 2mEq/litre
  . Hyponatrémie à I32 mEq/litre
  . Hypocalcémie à 72 mgr/l ; calciurie normale (2,5 mg/kg/24h)

- Un traitement par le SPIRONOLACTONE permet une reprise rapide de la diurèse et une fonte des oedèmes.

- Une cortico-dépendance semblant objectivée par des rechutes de plus en plus rapprochées et de plus en plus sévères, une thérapeutique par un immuno-dépresseur est instaurée, associée à la corticothérapie sous couverture d'antibiotique.

- Sous l'action de ce traitement, le bilan biologique se normalise presque complètement au bout de 20 jours. La protéinurie persiste cependant à l'état de traces et de nouvelles rechutes sont malheureusement toujours à prévoir.

. Le I9 octobre I970, un bref bilan clinique et biologique se révèle très favorable, la protéinurie est nulle. Le traitement est continué, inchangé : 6 MERCAPTOPURINE (1 comprimé/jour) associé à une corticothérapie discontinue sous couvert d'une antibiothérapie.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

- 2ème BIOPSIE (n° 48.032)

(pas de glomérules à la 1ère biopsie)

- Les quatorze glomérules que comporte cette biopsie, sont le siège de lésions segmentaires diffuses, touchant essentiellement la zone intercapillaire. La matrice mésangiale est dense, hypertrophiée, mais on ne note pas d'hypercellularité.

Les parois capillaires sont normales.

- Les tubes sont le siège d'atteintes focales, les cellules sont dédifférenciées, aplaties, mais on ne retrouve pas de tubes atrophiques.

Le tissu interstitiel est dense par place mais non hypercellulaire.

EN CONCLUSION : lésions glomérulaires segmentaires minimes, à type de hyalinose mésangiale ; associées à des atteintes tubulo-interstitielles focales.

- 3ème BIOPSIE (n° 55.668)

- Douze glomérules sont examinés ; un est rétracté sur son hile et présente un aspect ischémique ; les onze autres ont le même type lésionnel, ils ne sont pas hypercellulaires, mais la matrice mésangiale apparaît augmentée.

Les parois capillaires sont normales.

- Les tubes sont le siège de modifications peu nombreuses, on note quelques tubes atrophiques, le tissu interstitiel est normal.

EN CONCLUSION : lésions glomérulaires minimes et segmentaires de type hyalin, de même type et de même intensité que dans la précédente biopsie. Quelques atteintes tubulaires associées.

- L'EXAMEN ULTRA-STRUCTURAL concerne la 3ème biopsie.

- Les lésions glomérulaires sont endo-capillaires. La matrice mésangiale est épaissie par un matériel membranoïde qui augmente les travées intercellulaires.

Les membranes basales sont à la limite de la normale.

Les cellules épithéliales turgescentes ont des pédicelles fusionnés sur de larges zones.

- Les tubes observés ont des lésions peu importantes . Il s'agit surtout de vacuolisation de la zone basale de quelques tubulocytes. On note également quelques corps denses. Les bordures en brosse sont peu altérées.

RESUME

Syndrôme néphrotique pur et cortico-sensible, apparu sans cause apparente à 4 ans, chez le deuxième enfant de la fratrie ; la soeur aînée étant atteinte d'un syndrôme néphrotique.

Du début de la maladie en février I968 jusqu'en septembre I970, l'on note : cinq rechutes franches clinique et biologique traduisant une cortico-dépendance.

En septembre I970, un traitement par un immuno-dépresseur est instauré ; pas de rechute ultérieure, mais persistance d'une protéinurie intermittente.

Deux ponctions biopsies du rein, pratiquées un mois et un an après le début de la maladie, ont montré des lésions glomérulaires minimes sans signes d'évolutivité.

FAMILLE Se... - FAMILLE Sa....

La famille Se... comprend une fille unique atteinte d'un syndrôme néphrotique : Nathalie Se...

Les parents sont cousins issus de germains ; ils sont bien portants. On retrouve une protéinurie chez le grand-père maternel ; un syndrôme néphrotique semble-t-il authentique chez un cousin germain de la mère.

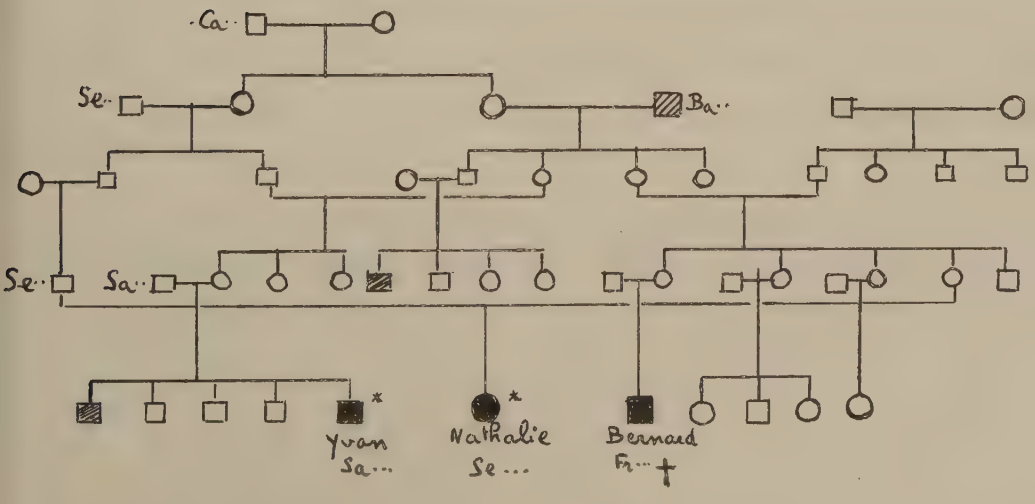
Enfin, dans la génération de Nathalie que nous étudions, quatre enfants sont porteurs de l'affection :

- Nathalie Se... et Yvan Sa... cousins issus de germains
- Le frère d'Yvan Sa... qui présente une protéinurie
- Bernard Fr... cousin germain de Nathalie Se... décédé à IO ans d'un syndrôme néphrotique.

La Famille Sa... se compose de cinq garçons dont trois sont en bonne santé ; les deux autres, dont Yvan, présentent une néphropathie.

Les parents sont en bonne santé ; la mère d'Yvan et le père de Nathalie Se... sont cousins germains.

ARBRE GENEALOGIQUE



▨ : Protéinurie. ■ : Syndrome Néphrotique † : décédé.

OBSERVATION N° 3 (n° 623/68)

. Se... Nathalie, née le I8 mai I967, est hospitalisée le 6 juillet I968 dans le service des Maladies de la Première Enfance (Professeur BARDIER) pour protéinurie persistante.

. C'est une enfant née à terme, de parents sains, après une grossesse normale, pesant 3 kgs à la naissance. Aucune anomalie n'est décelée durant les douze premiers mois de la vie.

L'enquête familiale oriente déjà vers une affection héréditaire avec deux mariages consanguins et plusieurs cas de néphropathie.

. Début mai I968, cette enfant présente sans cause apparente un oedème, localisé d'abord à la paupière droite. Un examen des urines pratiqué alors, montre la présence de 7,20 gr de protéines par litre.

Entre mai et début juillet I968, divers examens des urines ont montré :

- l'existence constante d'une protéinurie variant entre 5 gr/l et 0,50 gr/l

- l'existence d'autre part, d'une hématurie microscopique au culot urinaire le 3 juillet.

Un traitement discontinu par des désinfectants urinaires est prescrit pendant cette période.

Devant ces perturbations biologiques rénales, et devant les antécédents familiaux, l'enfant est hospitalisée à Toulouse le 6 juillet, dans le service des Maladies de la Première Enfance (Professeur BARDIER).

. A l'entrée, l'état général est satisfaisant, le développement staturo-pondéral est normal pour l'âge (poids I0 kgs - taille 75 cm). La température est à 38°2.

- A l'examen clinique on note :

. une asthénie, une pâleur cutanéo-muqueuse

. l'absence d'oedèmes visibles, pas d'hémato-splénomégalie fosses lombaires souples et indolores.

. l'auscultation cardio-pulmonaire est normale ; la tension artérielle semble élevée avec un maxima à I2 (cela n'a malheureusement pas été contrôlé).

. le fond d'oeil est normal.

- Les examens complémentaires vont confirmer l'atteinte néphrologique.

. la diurèse est restée stable durant toute l'hospitalisation, aux alentours de 450 cc/24 h

. la protéinurie se montre très irrégulière (0,40 gr/l à 6,5 g/l)

. les culots urinaires répétés traduisent une hématurie microscopique discrète (8 à IO hématies par champ), l'absence de leucocyturie et de cylindrurie.

. deux tests d'Addis (1er jour et I3e jour), confirment l'hématurie (I66.000 hématies/min et 8050 hématies/min.)

. l'équilibre hydro-électrolytique sanguin est normal ; dans les urines, on note, au début, une inversion du rapport d'élimination $\frac{Na}{K}$ (Na 11 mEq/l - K 27 mEq/l) qui se normalise vers le I3e jour (Na I47 mEq/l - K 49 mEq/l) ; le malade étant sous régime hyposodé non strict.

. Il n'y a pas de rétention azotée.

. une hypoprotidémie à 42 gr o/oo à l'entrée puis à 50 gr o/oo le 6e jour (l'électrophorèse n'est malheureusement pas retrouvée), contraste avec un taux normal des lipides sanguins et du cholestérol, respectivement à 6,60 gr/l et 1,85 gr/l.

. La créatininémie est élevée à IO mgr/l puis à 20 mgr/l ; la clearance est malheureusement ininterprétable.

. la cystographie est normale ; l'urographie intraveineuse ne révèle aucune anomalie morphologique ou sécrétoire au niveau des deux reins.

- D'autres examens complémentaires sont en outre effectués :

. L'hémogramme met en évidence une anémie hypochrome (3,5 M GR, taux HB 66 %, VG 0,88) ; 9600 GB dont 5I % de lymphocytes, 650.000 plaquettes, 30.000 réticulocytes.

. Le fer sérique est très abaissé à 27 gamma % ml

. La vitesse de sédimentation reste constamment accélérée.

. Le bilan d'hémostase est normal.

. Le taux des anti-streptolysines est normal à I5 unités.

. La recherche des cellules de Hargraves dans le sang est négative.

. Les recherches immunologiques sont négatives, absence d'anticorps anti-nucléaires.

. Les coprocultures et prélèvements de gorge ne mettent en évidence aucun germe pathogène.

- La ponction biopsie du rein pratiquée le I8 juillet, va montrer des lésions glomérulaires mésangiales diffuses d'intensité modérée.

Au total : syndrôme néphrotique incomplet, de type mixte.

- Le traitement appliqué est constitué par :

. repos au lit
. régime sans sel non strict
. pénicilline V : I.000.000 par jour
. petites transfusions sanguines.

- L'évolution se fait vers une persistance des troubles néphrologiques ; le I3e jour la protéinurie est à 6,80 gr/l ; seule l'anémie se répare complètement.

L'enfant quitte le service le 20 juillet avec pour tout traitement :

- repos
- régime peu salé
- désinfectants urinaires
- surveillance hebdomadaire du culot urinaire.

. Un mois et demi plus tard, du 26 au 31 août 1968, nouvelle hospitalisation pour bilan rénal.

Depuis sa dernière hospitalisation, aucun fait pathologique n'a été noté.

L'état général est bon, l'enfant pèse 10 kgs pour une taille de 76 cm.

- L'examen clinique ne montre aucune anomalie viscérale. On retrouve une fois de plus, une hypertension artérielle à 12/7.

En ce qui concerne la néphropathie, les résultats biologiques montrent :

- Dans les urines :
  - . protéinurie : 0,60 gr/l aux différentes heures de la journée
  - . Culot : 1 à 2 hématies par champ
    4 à 6 leucocytes par champ
    nombreux cylindres hyalins
  - . Test d'Addis : 6200 GR/min confirmant l'hématurie
    2700 GB/min
  - . Les urocultures montrent 100 colonies/cc de Proteus vulgaris
  - . Les bilans électrolytiques et phospho-calcique sont normaux.

- Dans le sang :
  - . Urée à 0,24 gr/l
  - . Protéines : 43 gr/l dont à l'électrophorèse :

39 % d'albumine

7,5 % d'alpha 1 globuline

26,5 % d'alpha 2 globuline

I6 % de Beta globuline

11 % de gamma globuline

. Lipides totaux : 11 gr/l

. Cholestérol : 3,30 gr/l

. L'équilibre hydro-électrolytique et le bilan phosphocalcique sont normaux.

Par ailleurs, l'hémogramme et le bilan d'hémostase sont normaux, la V.S. est accélérée.

L'enfant quitte le service le 3I août avec un traitement désinfectant urinaire ; le bilan clinique et biologique étant en faveur d'un "syndrôme néphrotique mixte".

. du 30 septembre au I3 octobre I968, troisième hospitalisation, motivée par un nouveau bilan.

Depuis un mois, aucun dosage de protéinurie n'a été fait, son état général est toujours satisfaisant.

- L'examen somatique est strictement normal ; l'on note cependant en cours d'hospitalisation un oedème passager de la paupière gauche, un épisode gastro-entéritique banal.

- Le bilan biologique effectué confirme le syndrôme néphrotique et la persistance de l'hématurie :

. protéinurie variant entre 3 gr/l et 7 gr/l

. protéinémie : 40 gr/l dont (40 % d'albumine
(4 % d'alpha 1 globuline
(32 % d'alpha 2 globuline
(I3 % de bêta globuline
(11 % de gamma globuline

. L'immuno-électrophorèse des protides sanguins donne une image de type néphrotique.

. Lipidémie : I4 gr/l

. Azotémie : 0,I4 gr/l

. Les bilans électrolytiques et phosphocalciques sont normaux.

. Culot urinaire : 20 à 25 GR par champ

. Test d'Addis : I6.000 GR mar min - 9.600 GB par min

. L'exploration de la fonction tubulaire rénale, effectuée pour la première fois, se révèle normale (clearance PSP normale. Pas d'hyperaminoacidurie).

; Le taux de dosage du complément est normal (fraction C'3 C'4 : I00 % de la normale).

Dans l'hypothèse d'un syndrôme d'ALPORT, un examen audiométrique se révèle normal chez Nathalie et sa mère.

Le diagnostic de Syndrôme Néphrotique Familial est envisagé, l'individualisation de ce syndrôme fait prescire la thérapeutique suivante :

- PREDNISOLONE : I5 mgr par jour
- INDOMETACINE : I2,5 mgr par jour
- PENICILLINE V : 500.000 U par jour
- Régime hyposodé

. Le 25 octobre I968, l'enfant est vue à la consultation de Pédiatrie du Service (Docteur BARTHE).

Les oedèmes n'ont jamais entièrement disparu et au contraire semblent augmenter. Un examen d'urines récent donne une protéinurie à 8 gr/l

L'examen clinique confirme cette impression :

- oedèmes importants
- ascite
- hépato-splénomégalie
- hypertension artérielle sévère avec I8 de maxima (cris de l'enfant)
- le poids est de II kgs I00 pour I0 kgs I00 il y a I2 jours, la taille est de 77 cm).

Les examens complémentaires montrent la progression du syndrôme néphrotique :

- Protéinurie : 8 gr/l
- Protéinémie : 38 gr/l dont : 20 % d'albumine
  5 % d'alpha 1 globuline
  42 % d'alpha 2 globuline
  I6 % de beta globuline
  I7 % de gamma globuline
- Lipides sanguins : I7,80 gr/l
- Cholestérol : 6,I0 gr/l
- Culot urinaire : normal
- Equilibre hydro-électrolytique sanguin normal
- Azotémie : 0,20 gr/l
- L'hémogramme montre une leucocytose à 2I.000 dont 54 % de polynucléaires neutrophiles.

Devant ces éléments défavorables, une hospitalisation est décidée pour le 28 octobre.

L'enfant ne sera malheureusement jamais revue.

Deux ans après cette consultation, nous obtenons des nouvelles de Nathalie par l'intermédiaire de son médecin traitant : Nathalie serait dans un état grave, secondaire vraisemblablement à l'installation d'une insuffisance rénale globale.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE (coupe n° 50.436)

. Cette biopsie comporte douze glomérules

Parmi eux, un présente une capsule feuilletée, lamellaire et hyalinisée, il se trouve dans une zone fibreuse, à proximité d'un pédicule vasculaire. Les autres sont le siège de modifications diffuses d'intensité modérée, caractérisées par des densifications segmentaires de la matrice mésangiale avec légère prolifération cellulaire.

. Les tubes sont sensiblement normaux, sauf dans une zone qui présente des tubes atrophiques à vitrée épaissie et godronnée.

. Le tissu interstitiel est densifé par place, mais on n'observe jamais d'infiltrats.

EN CONCLUSION : lésions glomérulaires mésangiales diffuses, d'intensité modérée ; associées à des atteintes interstitielles focales.

L'EXAMEN ULTRA STRUCTURAL n'a pas permis l'observation de glomérules Les tubes proximaux sont très altérés avec des tubulocytes contenant des lipides, et surtout de très nombreux corps denses ronds et homogènes. Les cellules sont souvent décapitées et desquamées dans la lumière. La bordure en brosse est très altérée, franges fragmentées, raréfiées. Les mitochondries sont lésées. En de nombreux points, s'observent des nécroses cellulaires.

Certaines de ces lésions tubulaires semblent pouvoir être mises sur le compte d'artéfacts de technique ; mais les modifications intra-cytoplasmiques des tubulocytes sont indiscutables.

RESUME

Syndrôme néphrotique "mixte" avec signes modérés d'insuffisance rénale, apparu sans cause apparente, à l'âge d'un an, chez une enfant unique, dont les parents sont cousins, issus de germains ; l'enquête familiale révélant par ailleurs plusieurs cas de néphropathies.

Une cortico-résistance est notée dès la phase initiale ; l'évolution immédiate se faisant vers l'aggravation.

Deux ans et huit mois après le début de la maladie, l'évolution est, semble-t-il, péjorative, le pronostic demeure très réservé.

Une ponction biopsie rénale faite un mois et demi après le début de l'affection, a montré : "des lésions glomérulaires diffuses d'intensité modérée".

OBSERVATION N° 4 (n° I039/68)

. Sa... Yvan, 4 ans, hospitalisé à la Clinique Médicale Infantile (Professeur R. SOREL) du 26 septembre au 2I octobre I968.

. Cet enfant n'a aucun antécédent pathologique personnel notable ; la naissance est normale, à terme ; le poids est de 3 kgs 200. L'enfant n'a reçu aucune vaccination en raison de crises d'urticaire fréquentes.

Les parents et trois de ses frères sont en bonne santé, le quatrième, âgé de 8 ans, présenterait une protéinurie passagère. (L'enquête familiale révèle en outre, deux mariages consanguins avec plusieurs cas de néphropathies).

. Le 2 septembre I968, apparaissent, sans cause apparente, des vomissements brusques, isolés sur le plan clinique. Un examen des urines qui paraissent abondantes, montre une protéinurie à 0,50 gr/l.

Un traitement symptomatique par des anti-spasmodiques n'amène aucune amélioration, et trois jours plus tard, un nouvel examen des urines montre une protéinurie à 0,90 gr/l ; ce qui amène, le jour même, l'hospitalisation à l'Hôpital de Rodez.

- L'état général parait satisfaisant. Le poids est de I4 kgs 500. La température est à 37°. La tension artérielle à II,5-8.

Un ictère semble être survenu en cours d'hospitalisation.

- Les examens complémentaires réalisés montrent l'atteinte néphrologique :

. La diurèse est restée bonne pendant toute l'hospitalisation, oscillant entre 1 litre et 2 litres par jour.

. L'azotémie est à 2,62 gr O/oo (le 6 septembre), elle se maintiendra au-dessus de 1gr50 o/oo pendant les cinq premiers jours.

. Un seul dosage de l'urée urinaire le 5e jour, donne 2I,24 gr/24 h pour une diurèse de I800 cc.

. La protidémie passe de 92 gr/l à 67 gr/l le 4e jour

. La protéinurie dosée à 0,28 gr/l à l'entrée, ne sera plus retrouvée les jours suivants.

. L'ionogramme montre une hyperkaliémie surprenante à 6,30 mEq/o/oo le premier jour, qui diminuera à 4,80 mEq/l le quatrième jour.

. Les culots urinaires répétés montrent une leucocyturie minime passagère, une hématurie discrète. Un test d'Addis donne : 4,600 leucocytes/min et 6600 hématies/ min.

. Une urographie intra-veineuse et une cystographie pratiquées en fin d'hospitalisation ne montrent aucune anomalie.

- D'autres examens complémentaires sont en outre effectués :

. L'examen cyto-chimique et bactériologique du liquide céphalo-rachidien est normal.

. La glycémie est normale

. La cholestérolémie est de 1,I4 gr o/oo

. L'hémogramme sensiblement normal, montre une éosinophilie à IO %.

. La vitesse de sédimentation est peu accélérée.

- Le traitement appliqué pendant toute la durée de l'hospitalisation est constitué par :

- des anti-spasmodiques
- du PHENOBARBITAL

- L'évolution clinique est favorable, les vomissements cessent dès le début, l'enfant pèse I6 kgs le IOe jour.

Sur le plan biologique, le taux d'azotémie s'abaisse sensiblement, sans toutefois descendre au-dessous de 0,62 gr o/oo.

. L'enfant est adressée le 26 septembre à la Clinique Médicale Infantile (Toulouse), 20 jours après le début clinique de la maladie pour bilan de son syndrôme néphrologique.

- A l'entrée, on constate sur le plan clinique :

. un bon état général, le poids est de I6 kgs 300, la taille de I04 cm

. l'absence de signes fonctionnels urinaires

. un examen somatique strictement normal ; la seule anomalie étant une légère hypertension artérielle à I3,5 de maxima et 9 de minima, qui se normalisera progressivement sous l'action d'un traitement hypotenseur.

- Les examens complémentaires ne montrent pas d'importantes anomalies sur le plan néphrologique :

. la diurèse varie entre 700 cc et I500 cc par jour ; la densité entre I003 et I066.

. l'hyperazotémie est retrouvée à 0,8I gr o/oo, puis à 0,48 gr o/oo et 0,56 gr o/oo les 4e et 8e jours.

. l'azoturie reste supérieure à 8,50 gr o/oo

. la protéinurie est nulle, et les dosages répétés ne montreront que des traces passagères.

. la protidémie est normale à 72 gr o/oo avec :

52 % d'albumine
5 % d'alpha 1 globuline
I2 % d'alpha 2 globuline
I4 % de bêta globuline
I7 % de gamma globuline

. la lipémie est à 6 gr o/oo ; la cholestérolémie légèrement augmentée à 2 gr 35 o/oo.

. des culots urinaires répétés et deux tests d'Addis ne montrent pas d'hématurie microscopique, ni de leucocyturie.

. les bilans électrolytiques fréquents traduisent au début une tendance à l'hyponatrurie qui s'accentue progressivement jusqu'à 3 mEq/24 h le lle jour ; la natrémie normale au début, se maintient à la limite inférieure de la normale en fin d'hospitalisation. L'enfant étant au régime sans sel non strict.

. les clearances de la créatinine et de l'urée sont ininterprétables.

. l'exploration de la fonction tubulaire rénale est normale (clearance PSP normale. Pas d'hyperaminoacidurie).

. le fond d'oeil est normal.

D'autres examens complémentaires sont effectués :

. plusieurs hémogrammes montrent la persistance d'une anémie normochrome autour de 3.700.000 GR et d'une éosinophilie à I2 %. Les plaquettes sont à 250.000

. le bilan inflammatoire est sensiblement normal.

. les bilans phospho-calciques sont normaux.

. on ne retrouve pas de glycosurie, la glycémie est normale.

. le bilan fonctionnel hépatique est normal.

. la recherche de cellules de Hargraves dans le sang est négative.

. l'examen parasitologique des selles est négatif.

. l'examen audiométrique est normal.

Enfin, une ponction biopsie du rein réalisée le 9 octobre montre des lésions glomérulaires diffuses minimes, sans spécificité particulière.

Devant cette néphropathie de type familial dont l'individualisation est impossible, un traitement purement symptomatique est institué :

- Régime hypoprotidique et hyposodé non strict
- Restriction liquidienne
- Hypotenseurs mineurs
- AMPICILINE : 1 gr par jour

Cette thérapeutique entraîne une normalisation rapide de la tension artérielle et de l'azotémie qui passent respectivement à I0/6 et 0,35 o/oo le 20e jour d'hospitalisation, jour d'arrêt du traitement.

L'enfant quitte le service le 2I octobre sans traitement, après 25 jours d'hospitalisation. Comme sa cousine Nathalie Se..., il ne sera malheureusement jamais revu.

. Deux ans après son hospitalisation , nous obtenons des nouvelles d'Yvan par l'intermédiaire de son médecin traitant.

Depuis fin octobre I968, Yvan va très bien ; son état général est resté bon, sa tension artérielle normale, il n'a jamais présenté de protéinurie ni d'hyperazotémie.

Une surveillance médicale régulière n'a montré qu'un seul fait pathologique d'évolution spontanément favorable ; en juillet I969, après une exposition prolongée au soleil, Yvan présente une hyperthermie à 39°5 avec céphalée frontale, vomissements, douleurs abdominales et urines "rougeâtres" ; tous ces symptômes disparaissant spontanément le lendemain. Un petit bilan montre alors l'absence de protéinurie, d'hyperazotémie ; une tension artérielle normale.

Actuellement, cet enfant âgé de 6 ans, présente un très bon état général, pèse 25 kgs, mesure II5 cm ; sa tension artérielle est à 9/5. L'examen clinique ne révèle aucune anomalie.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE (n° 52.I3I)

. La microscopie optique permet d'examiner un fragment de cortex et de médullaire. Seize glomérules sont observés.

- Les altérations glomérulaires sont diffuses et intéressent surtout les axes mésangiaux. La substance inter-cellulaire est densifiée et hyperplasiée. Les éléments cellulaires sont en discrète multiplication dans quelques axes seulement. L'intensité de ces modifications varie d'un glomérule à l'autre.

Les parois capillaires sont normales. Les cellules épithéliales ne sont pas altérées.

- Les tubes sont altérés par zones. Dans ces plages se notent des tubes à cellules aplaties dédifférenciées ; la lumière contient

des cylindres hématiques ou hyaline ; en outre, quelques tubes sont atrophiques.

Dans ces mêmes zones, le tissu interstitiel est hyperplasié. Il ne s'agit pas d'une densification avec sclérose, mais plutôt d'une augmentation de la trame réticulinique. On note également, quelques infiltrats de cellules rondes.

Les vaisseaux examinés sont normaux.

EN CONCLUSION : lésions glomérulaires diffuses, segmentaires, à type de hyalinose mésangiale d'intensité modérée, associées à des lésions tubulo-interstitielles en bande.

. En Microscopie électronique, deux glomérules sont examinés. Ils sont le siège de lésions endomembraneuses.

Les lésions endocapillaires sont nettes et marquées par une hypertrophie de la matrice mésangiale conservant un aspect membraneïde (pas d'autres dépôts. Pas de fibrose). Les cellules mésangiales sont normales ou en très discrète prolifération (toujours à la limite de la normale).

Les membranes basales sont normales dans l'ensemble ; il faut cependant signaler des épaississements très segmentaires dans certains capillaires. L'épaississement est constitué par des dépôts membranoïdes sous endothéliaux ; ils ne sont jamais très épais.

Les podocytes sont légèrement turgescents, leurs pédicelles sont focalement fusionnés.

- Les tubes sont altérés de façon segmentaire. Il s'agit surtout d'accumulations de corps denses, homogènes ou non, en motte. Ils occupent le cytoplasme de nombreux tubulocytes proximaux. Les bordures en brosse sont parfois tronçonnées. Quelques cellules sont desquamées.

L'examen ultra-structural corrobore les lésions optiques, mais précise surtout les modifications de la matrice mésangiale et des tubules.

RESUME

Néphropathie glomérulaire avec hématurie, protéinurie, hypertension artérielle et insuffisance rénale modérée, mais sans syndrôme néphrotique, apparue sans cause apparente, chez un enfant âgé de 4 ans.

Le frère aîné présente une protéinurie isolée ; une cousine est atteinte d'un syndrôme néphrotique grave.

Cette glomérulopathie a évolué rapidement d'une manière favorable, sous l'effet d'un traitement symptomatique de brève durée.

Deux ans après, la guérison semble confirmée par l'absence totale de tout signe clinique ou biologique d'atteinte rénale.

Une ponction biopsie du rein pratiquée un mois après le début de la maladie a montré des lésions glomérulaires diffuses, modérées à type de hyalinose, associées à des lésions tubulo-interstitielles sans spécificité particulière.

C - TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LA LITTERATURE

LEGENDE :

A : an - m : mois
SN : syndrôme néphrotique
IR : insuffisance rénale
+ : décédé
GNC : "glomérulo-néphrite chronique"
LGM : "lésions glomérulaires minimes"
C : corticothérapie
MA : moutardes azotées
AB : antibiotiques
Ext. Thyro : extraits thyroïdiens

AUTEURS	Année	N° de la famille	N° du cas	Sexe	Age de début	Evolution	Anat. Path.	Divers
VOLHARD	I93I	I	1	M	?	+ à I5 ans I.R.	L.G.M.	
			2	M	IO A	+ à I3 ans : péritonite	0	Début à IO ans après RAA
BLECHMANN TAVERNIER	I934	I	I	M	4 A	+ à 4 ans	0	) syphilis primaire) du père. Age de) début identique) BW
			2	M	4 A	Paraît guéri au moment de la publication	0	
PORGE	I950	I	I	F	I8 A	?	0	Jumelles univitellines atteintes au même âge
			2	F	I8 A	?	0	
		2	I	M	I3 A	+ à I5 ans	0	Jumeaux monozygotiques
			2	M	I7 A	?	0	
PRADER	I950	I	I	M	2 1/2A	guérison 2 mois 1/2 après le début	0	Jumeaux univitellins présentant la maladie le même jour et guérissant en même temps
			2	M	2 1/2A	guérison 2 mois 1/2 après le début	0	
FANCONI et coll.	I95I	I	I	M	3 A	+ à 4 ans d'I.R.	0	2 autres enfants en bonne santé
			2	M	6 A	+ à 6 ans d'I.R.	0	
		2	I	F	9 A	guérison après 1 an d'évolution	0	2 autres enfants en bonne santé
			2	M	I4 A	protéinurie résiduelle	0	
MARIE ROYER LEVEQUE	I960	I	I	M	4 1/2A	+ à 5 ans 1/2 d'IR	0	C discontinue + AB
			2	M	2 1/2A	+ à 4 ans d'I.R.	GNC	hématurie microscopique C discontinue + AB
		2	I	F	5 A	+ à IO ans d'I.R.	0	Ext. Thyro.) Début chez les
			2	F	2 1/2A	+ à 7 ans 1/2 d'IR	0	Ext. Thyro. Hématurie microscopique) 2 enfants avec) un décalage de) 3 mois Evol. identique

FOURNIER	I963	I	I	F	2 A	+ à 2 ans	0	3 autres filles atteintes d'un SNF congénital mortel. Chez ces 4 filles, association d'une cardiopathie congénitale 1 garçon encéphalopathe
BRAUN	I962	I	I	M	2 1/2A	+ à 5 ans d'I.R.	GNC	ACTH+AB) I2 enfants : 11 allergiques
BAYER			2	M	I 1/2A	en vie à 5 ans	0	C. enfant allergique) Uropathie malformative, et dysmorphie mineure chez 2e, 4e, 7e enfants
GENTILI et coll.	I964	I	I	M	4 A	rémission totale depuis 2 ans	0	AB+Ext. thyro.) un 3e garçon en bonne santé
			2	F	4AIOm	en vie au moment publication	0	C. discontinue
ROYER	I967	I	I	M	3 A	rémission depuis 11 ans(6 poussées)	LGM	C + MA) 8 enfants dont 6 en bonne santé
			2	M	2 1/2 A	+ à 3 ans 1/2	LGM	C. SN+diabète
		2	I	M	2 A	+ à 3 ans	LGM	C+MA) 7 enfants : 3 garçons atteints de SN, 4 filles dont 1 cardiopathe
			2	M	IA 2m	+ à 2 ans	0	
			3	M	IA 2m	+ à 2 ans	0	
		3	I	F	IO m	à 1 an : urémie	LGM	C+MA+IMURAN) 4 enfants en tout
			2	F	?	+	0	
		4	I	M	3 A	rémission 2 ans après le début	LGM	C) 2 enfants atteints dans la fratrie
			2	M	2 1/2 A	+	0	C
NAUDY	I967	I	1	F	3 A	+ à 4 ans d'I.R.	0	ACTH discontinu + AB) un 4e garçon en bonne santé
			2	F	I3 m	rémission totale depuis 6 ans	0	C discontinue + AB arrêt total C à l'âge de 2 ans 1/2
			3	F	3 A	rémission partielle	LGM	C. corticodépendance

D - CARACTERES PRINCIPAUX DES SYNDROMES NEPHROTIQUES FAMILIAUX A DEBUT TARDIF ET COMMENTAIRES

Si FANCONI fût le premier à décrire les éléments constitutifs du syndrôme néphrotique familial, les auteurs des publications ultérieures ne faisant que confirmer la plupart de ces conclusions ; c'est ROYER en I965, qui individualisa pour la première fois le syndrôme néphrotique familial à début tardif, dont il complèta la description en I967.

a) - NOTIONS GENERALES

- C'est une affection rare, seulement une quarantaine d'observations ont été publiées. Cependant, la fréquence des formes familiales est sous estimée, les formes familiales avec un seul enfant atteint étant confondues avec les formes idiopathiques.

- Dans l'anamnèse familiale, on retrouve peu d'éléments :

. l'absence d'antécédents familiaux ou collatéraux de néphropathie est la règle ; la maladie frappant une seule fratrie.

Dans nos observations n° 3 et n° 4, l'enquête familiale révèle cependant plusieurs cas de néphropathies chez les ascendants.

. la notion d'un terrain allergique est retrouvée parfois : BRAUN et BAYER. Dans nos observations n° I et n° 2, on sait que le grand-père maternel et la mère présentent des crises d'asthme.

- L'âge de début est variable, pouvant aller d'un an à dix-huit ans (PORGE) ; se situant le plus souvent entre un an et six ans ; 28 fois sur 37. Il n'existe par conséquent aucune différence à cet égard entre le syndrôme néphrotique familial et le syndrôme néphrotique idiopathique de l'enfant.

Dans nos trois observations, l'âge de début se situe entre un an et quatre ans.

De nombreux auteurs signalent un âge de début identique ou voisin chez les frères et soeurs, dans plusieurs fratries : les malades de BLEHMANN à 4 ans, les jumeaux de PRADER et de PORGE atteints respectivement à 2 ans 1/2 et I8 ans. Ce fait retrouvé dans deux de nos observations (n° I et n° 2) n'est cependant pas constant.

- L'excès de garçons est retrouvé dans tous les cas observés. Sur 37 cas recensés, l'on note : 24 garçons pour I3 filles, soit 63 % de garçons.

Pour notre part, les trois observations de syndrômes néphrotiques familiaux typiques rapportées concernent des filles.

Dans la plupart des fratries, les enfents atteints sont de même sexe, ce que nous retrouvons dans la famille Mi...

- Le nombre d'enfants atteints par fratrie est variable. Deux, trois ou quatre enfants peuvent être atteints ; cependant, dans la grande majorité des cas, deux enfants sont touchés :

Sur 37 cas : I5 fois deux enfants atteints
2 fois trois enfants atteints.

b) - SEMEIOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

- La traduction clinique du syndrôme néphrotique familial "tardif" diffère peu de celle des formes sporadiques.

Le signe habituel de début de cette affection est l'oedème, que l'on retrouve d'ailleurs dans nos trois observations.

L'on note parfois, une phase de troubles digestifs précurseurs ou une infection focale rhino-pharyngée récente.

Une hypertension artérielle est notée dans quelqaes observations, dès le début clinique de la maladie ; ceci est retrouvé dans l'observation n° 3, l'enfant âgée de douze moins, présente une tension artérielle à I2 de maxima (au "Flush").

- Sur le plan biologique, les signes observés sont ceux rencontrés dans le syndrôme néphrotique idiopathique ; il s'agit presque toujours d'un syndrôme néphrotique pur.

Une hématurie microscopique ou macroscopique a été cependant notée, trois fois sur six par MARIE et ROYER dès le début de la maladie, une fois sur trois chez nos malades.

L'azotémie normale habituellement au début de l'affection, marque une tendance à l'élévation progressive dans plusieurs observations. Chez une seule denos malades, l'on note une hyperazotémie passagère en cours d'évolution.

- Le Syndrôme néphrotique est habituellement primitif ; une fois seulement, on l'a vu apparaitre après une crise de rhumatisme articulaire aigu (VOLHARD).

- Des syndrômes néphrotiques familiaux particuliers ont été décrits par certains auteurs :

. FIENGOLD signale l'association avec un diabète dans un cas,

. FOURNIER rapporte l'observation de quatre soeurs présentant un syndrôme néphrotique et une cardiopathie congénitale,

. JOVANOVIC décrit, chez des jumeaux probablement univitellins, l'association d'un syndôme néphrotique et d'une tuberculose pulmonaire grave.

c) - EVOLUTION ET TRAITEMENT

- L'évolution est en général grave.

Sur 37 cas : - 2I décès (57 %) dont I7 survenus dans les deux ans qui suivent le début de la maladie.
- I2 rémissions partielles ou totales (32 %)
- 1 insuffisance rénale chronique
- 3 évolutions inconnues.

A signaler, deux rémissions spontanées, deux mois et demi après le début de l'affection, chez les jumeaux de PRADER.

La mort survient la plupart du temps, au terme d'une évolution inéluctable vers l'insuffisance rénale globale.

Chez nos malades, nous notons :

- deux rémissions partielles (traces de protéinurie) deux ans et cinq ans après le début de la maladie

- une insuffisance rénale chronique, trois ans après le début de l'affection.

Donc, contrairement au syndrôme néphrotique familial à début précoce, la sévérité des formes familiales du syndrôme néphrotique "tardif" ne paraît pas devoir être tenue pour systématique.

- L'inefficacité du traitement hormonal a été signalée par la plupart des auteurs ; c'est la principale singularité de la maladie familiale. Cependant, la rareté de l'affection et l'utilisation relativement récente d'une corticothérapie bien conduite, ne permettent pas de conclure.

Sur 37 cas, la corticothérapie a été utilisée I4 fois , amenant, 7 rémissions dont 6 prolongées, observées par BRAUN et BAYER, par GENTILI, par ROYER et par NAUDY.

L'utilisation récente des moutardes azotées et des immunosuppresseurs dans le traitement du syndrôme néphrotique familial ne peut être prise en considération pour le moment, vu le nombre extrêmement limité de cas publiés.

Dans nos observations, nous constatons :

. une cortico-sensibilité initiale chez les deux soeurs Mi..., avec installation secondaire d'une cortico-dépendance, nécessitant l'application d'un traitement par les immuno-suppresseurs dont l'efficacité est satisfaisante pour l'instant.

. une cortico-résistance initiale chez Nathalie Se...

d) - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Très peu d'observations ont été étudiées sur le plan anatomo-pathologique.

Les données de la littérature montrent des lésions histologiques qui ne diffèrent en rien des anomalies habituellement décrites dans la néphrose lipoïdique idiopathique de l'enfant.

La forme microkystique avec dilatation des tubes contournés proximaux de la corticale, apanage du syndrôme néphrotique congénital familial ou non, n'a jamais été rencontrée dans les observations de syndrôme néphrotique familial "tardif" étudiées.

ROYER, rapporte les résultats d'un examen anatomique pratiqué chez dix malades, qui montrent :

- des lésions glomérulaires minimes dans sept cas,
- des lésions de "glomérulo-néphrite chronique" dans les trois autres cas.

Parmi nos 37 cas recensée, l'on totalise neuf études histologiques faites par ponction biopsie ou après autopsie l'on note :

- sept fois des lésions glomérulaires minimes
- deux fois des lésions de "glomérulo-néphrite chronique" (1 examen post-mortem).

Les lésions glomérulaires rencontrées sont de degrés différents suivant le stade évolutif de la maladie, allant des lésions minimes à type de hyalinose mésangiale segmentaire et focale, jusqu'à la fibrose totale des glomérules (images en pain à cacheter).

Les lésions tubulo-interstitielles paraissent être le plus souvent minimes : elles sont assez concordantes sur l'ensemble des cas rapportés mais elles ne sont pas spécifiques, du moins en microscopie optique.

Au microscope électronique, la fusion des pédicelles des podocytes des cellules épithéliales, qui est la lésion fondamentale de toutes les néphroses, est constamment retrouvée ; notamment dans nos observations.

L'on ne retrouve pas de données de l'immunofluorescence.

Les caractères histologiques du syndrôme néphrotique familial "tardif" n'ont donc aucune spécificité.

NOS OBSERVATIONS, en accord dans l'ensemble avec les données générales, sont remarquablement uniformes sur le plan histologique, alors que les présentations cliniques et biologiques ne sont pas identiques. De plus, elles ne sont pas certes spécifiques, mais ont des caractères particuliers qui les différencient des syndrômes néphrotiques idiopathiques habituels.

Cette uniformité histologique associe dans nos quatre observations :

- des lésions glomérulaires "modérées" (légèrement plus intenses que les lésions glomérulaires minimes habituelles) et non focales, à tendance segmentaire, à type de hyalinose mésangiale sans hypercellularité marquée.

- des lésions tubulo-interstitielles focales, sans spécificité particulière, mais présentent dans les quatre cas. Elles sont constituées par une fibrose en bande avec atrophie tubulaire, sans infiltrat cellulaire. Cette atteinte peut être primitive ou provenir d'une destruction de quelques glomérules entraînant une atrophie des tubules correspondants.

L'évolution de ces lésions est difficile à préciser, mais dans notre observation n° I, trois ponctions biopsies du rein itératives ont permis de voir apparaitre après trois ans d'évolution des paints à cacheter, réalisant alors une "fibrose glomérulaire globale focale".

En ce qui concerne l'étude au microscope électronique, les anomalies observées correspondent point par point aux données de la microscopie optique ; elle vérifie l'absence de dépôts endo ou extramembraneux (sauf dans l'observation n° 4 où il existe de très discrets dépôts entre l'endothélium et la membrane basale des capillaires glomérulaires).

Cependant, dans les observations n° 3 et n° 4, la présence de corps denses arrondis dans le cytoplasme des tubulocytes, est un e fait assez inhabituel pour être retenu. Il ne correspond,à notre connaissance, à aucun cadre connu parmi les lésions ultra-structurales des tubulocytes.

e) - ETIO-PATHOGENIE

- Le processus immunologique par iso-immunisation foeto-maternelle proposé par KOUVALAINEN et LANGE, pour expliquer la pathogénie du syndrôme néphrotique congénital, semble pouvoir être exclu, la maladie se manifestant ici trop tardivement.

Chez nos malades, les recherches immunologiques réalisées, peuvent être considérées comme négatives :

. Taux du complément sérique normal dans l'observation n° 3

. Taux du complément sérique normal dans l'observation n° I

. Taux du complément sérique légèrement abaissé à deux reprises, dans l'observation n° 2, mais en rapport avec des infections focales rhino-pharyngées streptococciques concomitantes (ASLO parallèlement augmentées).

- Des facteurs constitutionnels génétiques semblent probables ; plusieurs arguments sont en faveur de cette hypothèse :

. la survenue chez les deux jumeaux univitellins retrouvée trois fois en tout : deux fois par PORGE et une fois par PRADER.

. la consanguinité signalée par FOURNIER, retrouvée dans notre observation n° 3, où les parents sont cousins issus de germains.

. le pronostic sévère et la résistance fréquente au traitement.

ROYER propose trois hypothèses :

- Un mode de transmission récessif autosomique, mais la répartition par sexe n'est pas en faveur de cette hypothèse (excès de

garçons) ; bien que de tels écarts puissent se voir dans des maladies récessives, soit du fait du hasard, soit du fait d'une pénétrance plus grande chez le garçon.

- Une hérédité liée au sexe dans certaines familles, qui pourrait expliquer l'excès de garçons. Cependant, les arbres généalogiques n'étant pas affirmatifs, Seules des études familiales plus importantes permettront de vérifier cette hypothèse.

- Un mode d'agression commun et acquis, avec éventuellement le rôle d'un facteur prédisposant familial et une différence de susceptibilité selon le sexe. Ce processus étio-pathogénique est suggéré par l'étude de certaines observations ; en effet, plusieurs enfants d'une même fratrie, peuvent être atteints en même temps, à des âges différents (MARIE) ; de plus, FANCONI, rapporte une observation où le père et le fils ont fait un syndrôme néphrotique qui a évolué vers la guérison.

Ce mécanisme expliquerait évidemment l'excès de garçons.

Il faut noter, enfin, la coexistence à l'intérieur d'une même famille, de cas de syndrôme néphrotique à début tardif et de syndrôme néphrotique congénital (FOURNIER-ROYER) ; ce fait soulignant les difficiles problèmes des rapports nosologiques existant entre le syndrôme néphrotique familial à début tardif et le syndrôme néphrotique congénital.

De plus, si un mode de transmission héréditaire semble plausible, le mécanisme pathogénique précis demeure pour le moment totalement inconnu.

L'ETUDE DE NOS OBSERVATIONS révèle :

- Dans la famille Mi..., l'enquête génétique pratiquée comporte :

. l'étude des dermatoglyphes palmaires chez les deux enfants, qui n'a montré aucune anomalie.

. un caryotype qui est normal chez chaque soeur

. l'étude de l'arbre généalogique de la famille qui montre l'absence de consanguinité, l'atteinte d'une seule génération.

Donc, on ne peut conclure en faveur d'une tare autosomique dominante ; peut-être est-elle récessive, mais rien ne permet de l'affirmer avec une seule génération touchée.

Enfin, étant donné qu'il y a dans cette famille deux filles et un garçon - et que seules les deux filles sont atteintes, on ne retrouve pas les proportions annoncées par les différents auteurs. (Sex-ratio = à 6 pour ROYER).

- Nos observations n° 3 et n° 4, présentent par contre une certaine originalité.

= En effet, par le biais de l'anamnèse famimiale qui révèle deux mariages consanguins et plusieurs cas de néphropathies, nous avons pu porter le diagnostic de néphropathies familiales chez deux enfants qui sont cousins issus de germains (mère d'Yvan et père de Nathalie cousins germains) :

. Nathalie Se..., enfant unique, dont les parents sont cousins issus de germains, atteinte d'un syndrôme néphrotique grave ayant débuté à l'âge d'un an

. Yvan Sa..., qui a présenté une néphropathie glomérulaire aiguë d'évolution spontanément favorable.

En raison de l'éloignement de ces enfants et de l'évolution péjorative du syndrôme néphrotique de Nathalie, il n'a pas été possible de les revoir pour faire une enquête génétique poussée.

= L'étude de l'arbre généalogique de ces familles permet d'envisager plusieurs hypothèses concernant la transmission de la maladie.

I°) Hérédité liée au sexe : il est possible d'envisager ce mode de transmission car ce sont essentiellement des sujets mâles qui sont touchés (5 sur 6).

Cependant, il ne pourrait s'agir que d'une maladie liée au chromosome X ; et si l'on admet cette transmission, plusieurs objections peuvent être soulevées.

. Nathalie pour présenter un syndrôme néphrotique doit être homozygote pour la tare, ce qui n'est probablement pas le cas, puisque son père est sain.

. Il faut alors supposer une anomalie d'un des chromosomes X de Nathalie (iso X - délétion partielle d'un X), ce que nous n'avons pas pu contrôler.

. De plus, l'affection s'exprime de façon très variable chez les différents sujets mâles atteints :

Un syndrôme néphrotique d'évolution fatale pour Bernard Fr...

Simple protéinurie pour le frère d'Yvan.

Glomérulopathie bénigne pour Yvan Sa...

2°) Hérédité autosomique récessive. Rien ne permet d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse qui peut très bien expliquer notre arbre généalogique. On note cependant, une modification de la sex-ratio au profit des individus mâles, mais sur une descendance statistiquement non significative.

3°) On pourrait enfin formuler l'hypothèse d'un trait ("prédisposition") héréditairement transmis sur le mode autosomique récessif avec des variations de pénétrance ou d'expressivité génique aux différentes générations.

L'influence de l'environnement pourrait expliquer alors les différences d'intensité dans les néphropathies rencontrées.

Seule, cette dernière hypothèse permettrait de tout expliquer ; il faut souligner cependant, qu'elle n'a valeur que d'une hypothèse.

V - CONCLUSION

Au terme de notre travail, nous voudrions rappeler quelles en ont été les idées directrices et en souligner les points importants :

- Nous avons d'abord voulu faire une étude générale des néphropathies héréditaires, en utilisant la classification récente de ROYER.

Nous avons essayé pour chaque type de néphropathie de présenter brièvement ses principaux caractères cliniques, biologiques, histologiques, et étio-pathogéniques.

Cette revue générale fait apparaître l'extrême variété des néphropathies héréditaires dont une connaissance meilleure paraît essentielle pour porter un diagnostic de certitude dont plusieurs conséquences pratiques découlent :

- évaluation du pronostic personnel et orientation des indications thérapeutiques
- évaluation du pronostic intra-familial.

- Ensuite, à propos de quatre observations personnelles, nous avons colligé 37 observations de syndrômes néphrotiques familiaux à début tardif publiées dans la littérature.

Les formes familiales de la néphrose lipoïdique à début tardif, présentent des caractères cliniques, biologiques et histologiques identiques à ceux du syndrôme néphrotique idiopathique de l'enfant.

Nous avons été frappés cependant par :

- la relative rareté des observations
- l'évolution souvent sévère, avec installation d'une insuffisance rénale globale entraînant la mort dans 57 % des cas.
- l'inefficacité fréquente de la corticothérapie.
- l'étiopathogénie encore mal connue ; trois hypothèses pouvant être retenues :

- un mode de transmission héréditaire autosomique récessif
- un mode de transmission héréditaire lié au sexe
- un facteur familial prédisposant à un mode d'agression commun et acquis.

BIBLIOGRAPHIE

I - ALBERT M., LEEMING J., WIGGER H.J. - Familial nephritis associated with the nephrotic syndrome

Amer. J. Dis. Child. I969, II7, I53

2 - ALEXANDER F., CAMPBELL S. - Familial Uremic Medullary Cystic Disease

Pediatrics, I970, 45, IO24

3 - BACH CH., SCHAEFER PH., TIXIER J.L. et BACH J.F. - Une observation de Syndrome néphrotique congénital. Etude immunologique

Ann. Pédiat. I969, I6, 3II2

4 - BARIETY J. - Les syndromes néphtoriques

Thèse Méd. Paris I964, n° 679

5 - BERSTEIN J., MEYER R., PICQMAN O. - Failure of aminonucleoside to produce abnormalities in the foetus of the rat

Nature I962, I95, I209

6 - BLECHMANN G. - La Néphrose lipoïdique familiale

BuLL. Soc. Pédiat. (Paris) I934, 32, 562

7 - BLECHMANN G., TAVERNIER L. - Néprhose Lipoïdique Infantile : quatre observations dont un cas familial

Concours Médical I934, IO

8 - BOSS J.H., SILBER E. and NELKEN D. - Experimental autoimmune nephrosis. Pathogenic considerations

Med. Exp.(Basel) I968, I8, 4

9 - BOUISSOU H., REGNIER C. - Le Syndrome Néphrotique en apparence primitif de l'enfant (Maladie d'Epstein)

Annales d'Anatomie Pathologique I960, 5, 363

IO - BRAUNN F.C., BAYER J.F. - Familial nephrosis associated with deafness congenital urinary tract anomalies in siblings.

J. Pediatrics I962, 60, 33

II - BRENTJENS J.R. - Localisation of plasma proteins in kidneys of children with diffuse nephropathies, studied by an indirect immunofluorescence technique

Acta. Pediat. Scand.I969, 58, 374

I2 - CALLIS L.M., CASTELLO F., GARCIA L. - Néphrite hématurique familiale ou Syndrome d'Alport

Ann. de Pédiatrie I965, I6, 298

I3 - CASSADY G. and others - Hereditary renal dysfunction and deafness

Pediatrics I965, 35, 967

I4 - CATTAN R. - Les Néphropathies de la maladie périodique.

La Presse Médicale I955, 63, 237

I5 - CHAPPELL J.A., KELSEY W.M. - Hereditary Nephritis

Amer. J. Dis. Child I960, 99, 40I

I6 - CHUAQUI B. and others - Histopathology of the Nephrotic Syndrome in children

Virchow Arch. I969, 346, 54

I7 - DESPRES P., LAUZA M. et SERINGE Ph. - Acidose rénale primitive avec néphrocalcinose frappant trois enfants d'une même fratrie

Ann. de Pédiatrie I969, I6, 3084

I8 - DEVIN P. - Syndromes néphrotiques familiaux et congénitaux

Thèse Médecine Nancy I960, n° 27

I9 - DOCKHORN R. - Hereditary Nephropathy without deafness

Amer. J. Dis Child I967, II4, I35

20 - DROZ P., MOZZICONACCI et coll. - le diagnostic de la Maladie Périodique chez l'enfant. A propos de 8 observations

Progr. Méd. I970, 98, I53

2I - DRUMMOND K.N., MICHAEL A.F., GOOD R.A., VERNIER R.L. - The nephrotic syndrome in childhood : immunologic, clinical and pathologic corelations

J. Clin. Invest. I966, 45, 620

22 - DURROUX R., MAYZOU J., REGNIER C., BOUISSOU H. - Le syndrome néphrotique congénital

Rev. Méd. Toulouse, I968, 4, 25

23 - FANCONI G., KOUSMINE C., FRISCHKNECHT W. - Die Konstitutionnelle Bereitschaft zunn Nephrose Syndrome

Helv. Paed. Acta. I96I, 6, I98

24 - FANCONI G., ILLIG R., - The familial incidence of lipoïd nephrosis and nephrophthisis

Bull. Pediat. I960, 74, 298

25 - FANDRE M. et coll. - Syndrome néphrotique congénital. A propos d'une observation

Ann. Méd. Pharm. Reims I969, 6, 37I

26 - FEINGOLD J. - Contribution à l'étude de l'étiologie des Syndromes Néphrotiques de l'enfant

Thèse Méd. Paris I966, n° 622

27 - FELTS J.H. - Hereditary nephritis with the nephrotic syndrome

Arch. Intern. Med. (Chicago) I970, I25, 459

28 - FETTERMANN G.H., FEDMAN G.D. - Congenital anomalies of renal tubules in a case of infantile nephrosis

Amer. J. Dis. Child. I960, I00, 3I9

29 - FOURNIER A. et coll. - Syndromes néphrotiques familiaux

Pédiatrie (Lyon) I963, I8, 677

30 - GENTILI A., TANGHERONI W. - Congenital nephrotic syndrome and familial nephrotic syndrome in the children

Clin. Pediat. (Bologna) I964, 46, 385

3I - GILES H., PUGH R., DARMANY E.M. and all - The nephrotic syndrome in early infancy. Report of 3 cases

Arch. Dis. Child. I957, 32, I67

32 - GOTOFF S.P. - The Beta I C globulin in childhood nephrotic syndrome

New. Eng. J. Med. I965, 273, 524

33 - GRISLAIN J.R., de BERRANGER P. et MAINARD R. - La néphrose lipoïdique congénitale

Méd. Infantile I964, n° 5, 327

34 - GUIZE F. née MILLIEZ - Contribution à l'étude du complément sérique dans les néphropathies

Thèse Méd. Paris I967, n° 684

35 - HALLMAN N., NORIO R. et KOUVALAINEN K. - Principaux aspects du syndrome de néphrose congénitale

Acta. Paed. Scand. I967, I72, 75

36 - HEYMANN W., GRUPE W.E. - Augmentation de la protéinurie sous corticothérapie au cours de la néphropathie chronique

Journal of Pediatrics (Saint-Louis) I969, 74, 356

37 - HOLZEL A. et coll. - Galactosemia

Amer. J. Méd. I957, 22, 703

38 - HOOF C., VAN ACKER K. - Les formes congénitales et infantiles du dyndrome néphrotique

Ann. Ped. I964, 40, I3

39 - JOVANOVIC V., MIRKOVIC D., VUKASINOVIC N. - Nephrotic syndrome in a pair of twins

Srp. Ski. Arch. Celck. Lek. I962, 90, 635

40 - JUSKIEWENSKI S., PASQUIE M., FABRE G. - Kystes congénitaux du rein

Rivista di Chirurgia Pediatrica I966, 8, 8

4I - KAPLAN N.G. et KAPLAN K.C. - Monoclonal gammopathy glomerulonephritis, and the pephrotic syndrome

Arch. Intern. Med. I970, I25, 696

42 - KAUFMAN D.B. et all. - diffuse familial nephropathy : a clinicopathological study

J. Pediat. I970, 77, 37

43 - KOUVALAINEN K. - Immunological features in the congenital nephrotic syndrome. A clinical and experimental study

Ann. Paed. Fenniae. I963, 9, 75

44 - KNEPSHIELD J.H. et all. - Hereditary chronic nephritis complicated by nephrotic syndrome

Arch. Intern. Med. (Chicago) I968, I22, I56

45 - LAGRUE G., BARIETY J. - Les syndromes néphrotiques de la première enfance et les syndromes néphrotiques familiaux

Act. Nephrol. Hop. Necker I963, p. 23

46 - LANGE K. et coll. - Syndrome néphrotique chez le nouveau-né Une réaction immunologique

Amer. J. Dis. Child. I962, I04, 496

47 - LANGE K., WACHSTEIN M., WASSERMAN E., ALPTEKIN F. - Congenital nephrotic syndrome

Amer. J. Dis. Child. I963, I05, 336

48 - LEXOW P. - Toxoplasmosis presenting as familial nephrosis

Acta. Paed. Scand. I967, 56, I23

49 - MARIE J., ROYER P., LEVEQUE B. - Le syndrome néphrotique familial de l'enfant

Ann. de Pédiatrie I960, I6, 76

50 - MARIE J., BERRY J.P. et WATCHI J.M. - Néphropathie familiale hyperazotémique avec surdité nerveuse

Ann. de Pédiatrie I969, I6, 4I6

5I - MAYZOU J. - Syndromes néphrotiques de la première enfance
Thèse Méd. Toulouse I966, tome I4

52 - MEHLS O. et SCHARER K. - Syndrome néphrotique familial
Mschr. Kinderh. I970, II8, 328

53 - MERY J.P., MONTERA (H. de) et HAMBURGER M.J. - Les néphropathies de la Maladie Périodique
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris I962, II3, II62

54 - MICHAEL A.F. jr, VENTERS H.D., WORTHEN H.G., GOOD R.A. - Experimental renal disease in markeys. I Amino nucléoside nephrosis
Lab. Invest. I962, II, I266

55 - MOSELEY J.H. and POLAK A. - Familial chronic nephritis
Proc. Roy. Soc. Med. I967, 60, 246

56 - NAUDY C. - Contribution à l'étude des syndromes néphrotiques familiaux
Thèse Méd. Paris I967, n° 8I7

57 - NGUYEN TRONG DUNG - Evolution des syndromes néphrotiques primitifs de l'enfant
Thèse Méd. Toulouse, I967, n° II9

58 - NORIO R. - Hereditary in congenital nephrotic syndrome
Ann. Paediat. Fenn. I966, I2, suppl. 27,I

59 - NORIO R. - The nephrotic syndrome and heredity
Human Heredity, I969, I9, II3

60 - PERKOFF G.T. - The hereditary renal disease
New Engl. J. Med. I967, 277, 79

6I - PERKOFF G.T. - Familial aspects of diffuse renal diseases
Ann. Rev. Med. I964, I5, II5

62 - PORGE J.F. - A propos de 4 cas de néphrose lipoïdique chez des jumeaux monozygotes

Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, I950, 48, 87

63 - PRADER A. - Lipoïd nephrose bei einegen zwillingen

Helv. Paed. Acta. I950, 5, 392

64 - RANCE C.P. - New developments in the management of renal diseases in children

Appl. Therapeutics I968, IO, 665

65 - RANDALL R.E. et TARGGART W.H. - Familial renal tubular acidosis

Ann. Int. Med. I96I, 54, II08

66 - REGNIER C. - Etude histologique et électronique du rein normal et pathologique de l'enfant

Thèse Méd. Toulouse I959, n° 82

67 - REGNIER C. et BOUISSOU H. - Les syndromes néphrotiques de l'enfant (corrélations cliniques et anatomiques par étude simultanée au microscope optique et électronique)

Arch. Franc. Péd. I960, I7, n° 5, 627

68 - Relief of the nephrotic syndrome

Drug and Therapeutics Bulletin I968, 6, n° 22, 85

69 - ROSENKRANZ A. and all. - Biochemistry and histology of the nephrotic syndrome in children

Wien. Med. Wschr. I968, II8, I079

70 - ROYER P. - Syndromes néphrotiques congénitaux et familiaux

Rev. Prat. (Paris) I967, I7, I927

7I - ROYER P., LESTRADET H., NORDMANN R. et MATHIEU H.- Etude sur 4 cas d'acidose tubulaire chronique avec hypocitraturie

Sem. Hôp. Paris I962, 38, 808

72 - ROYER P., HABIB R., MATHIEU H. - Problèmes actuels de néphrologie infantile

I Vol. Flammarion Ed . Paris I963

73 - ROYER P., FREZAL J., BOIS E., FEINGOLD J. - Les néphopathies héréditaires

Arch. Franc. Péd. I970, 27, 293

74 - ROYER P., FREZAL J. - Les néphropathies héréditaires

J. Urol. Néphrol. I965, 7I, 693

75 - SACERDOTI F. - Sindrome nephrotica congenita familiare

Acta. Paediatrica Latina I959, I2, 827

76 - SALAZAR de SOUSA J. and all. - Familial nephrotic syndrome

Rev. Port. Pediat. I968, 30, 287

77 - SARLES H.E. and all. - Hereditary nephritis, retinitis pigmentosa and chromosomal abnormalities

Amer. J. Med. I968, 45, 3I2

78 - SENIOR B., FRIEDMANN A.I. and BRANDO J.L. - Juvenile familial nephropathy with tapetoretinal degeneration. A new oculorenal dystrophy

Amer. J. Ophtalm. I96I, 52, 625

79 - SHAW R.F. and GLOVER R.A. - Abnormal segregation in hereditary renal disease with deafness

Amer. J. Hum. Genet. I96I, I3, 89

80 - SOHAR . and all. - Febbre mediterranea familiare

Ann. Ge. Me. I960, 9, 344

8I - SOHAR E., GAFNI J., PRAS M. et coll. - Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature

Amer. J. Med. I967, 43, 227

82 - SOREL R., BARDIER A., BOUISSOU H., DALOUS A. et REGNIER C. - L'apport de la microscopie électronique dans les syndromes néphrotiques de l'enfant

Arch. Franc. Péd. I960, I7, 26I

83 - STRAUSS M.B. and SOMMERS S.C. - Medullary cystic disease and Familial Juvenile Nephronophthisis

New. Eng. J. Med. I967, 277, 863

84 - TEREE T.M., FRIEDMAN A.B., KEST L.M. and FETTERMAN G.H. - Cystinosis and Proximal Tubular Nephropathy in siblings

Amer. J. Dis. Child. I970, II9, 48I

85 - TSIBEL B.N. et SABININA A.V. - Néphrose congénitale

Pediatria (Moscou) I970, n° 5, 76

86 - VALIOLLAH A. - Oculo-cerebro-renal syndrome

Amer. J. Dis. Child. I968, II5, I45

87 - Van LEEUWEN and all. - Familial infantile Nephrotic Syndrome

South. Med. J. I964, 57, 578

88 - VERNIER R.L., FARQUHAN M.G., BRUNSON J.G. and GOOD R.A. - Studies on familial nephrosis

Amer. J. Dis. Child. I957, 93, 469

89 - VOISIN M.C. - DURROUX R., CROS M. et BOUISSOU H. - Le syndrome néphrotique congénital. Etude anatomo-pathologique chez l'homme. Essai d'expérimentation par le $(SO_4)_3In_2$

J. Urol. et Néphrol. I969, 75, n° 9.642

90 - WATCHI J.M. - NEZELOF C., Les maladies polykystiques hépato-rénales

Rev. Int. Hépat. I964, I4, 489

9I - WASSERMANN E. and SCHWARZ F. - Diagnostic value of serum complement determination in hereditary glomerulo-nephritis

J. of Laboratory and Clinical Med. I965, 65, 589

92 - WHALEN R.E. and others - Hereditary nephropathy, deafness and renal foam cells

Amer. J. Med. I96I, 3I, I7I

93 - WHALEN R.E. and Mac INTOSH H.D. - The spectrum of hereditary renal diseases

Amer. J. Med. I962, 33, 282

94 - WILSON S.G.F., HEYMANN W., GOLDHAWAIT D.A. - Studies on the mecanism of production of a nephrotic syndrome in rats by a nucleoside

Pediatrics I960, 25, 228

95 - WINTER J.S., KOHN G., MELLMAN W.J. and WAGNER S. - A familial syndrome of renal, genital and middle ear anomalies

J. Pediatrics I968, 72, 88

96 - YSSING M. and all - Albumin metabolism and gastro-intestinal protein loss in children with nephrotic syndrome

Acta. Paediat. Scand. I969, 58, I09

97 - ZWEYMULLER E. - Genetically determined disease of the kidney

Wien. Klin. Wochr. I967, 79, 382

98 - ZUNIN C. et SOAVE F. - Association de syndrome néphrotique et de néphroblastome chez le nourrisson

Ann. Paed. I964, 203, n° I, 29

Le Président de Thèse

Professeur R. SOREL

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le IO février I97I

Le Président de l'Université
Paul Sabatier :

L. LARENG